

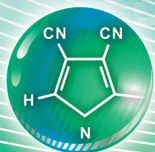
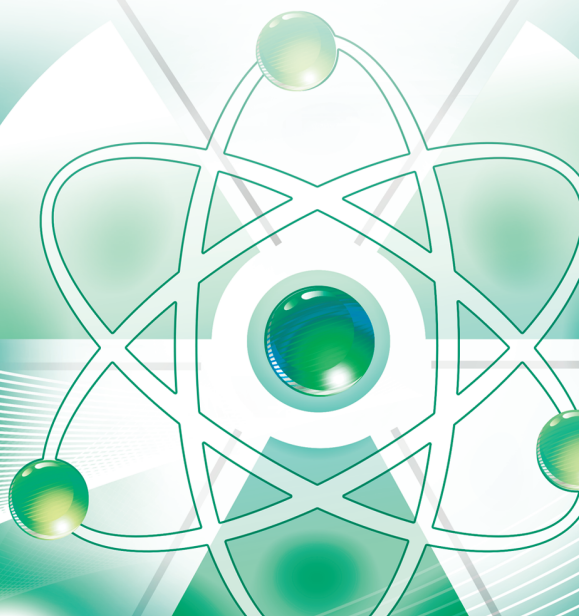


МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

РАДИОФАРМА-2015

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ,
ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

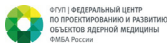
СБОРНИК ТЕЗИСОВ



МОСКВА, 17-19 ИЮНЯ 2015



ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России



ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России



ООО «ДИАМЕД»



Межрегиональная общественная организация «Общество ядерной медицины»



Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Химический факультет Кафедра радиохимии

**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА
И ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ» -
«РАДИОФАРМА-2015»**

17-19 июня 2015 г., г. Москва

**«CURRENT PROBLEMS OF RADIOPHARMACEUTICALS DEVELOPMENT,
PRODUCTION & APPLICATION» – «RADIOPHARMA-2015»
June 17-19, Moscow**



МОСКВА, 2015



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Примите искренние поздравления с началом работы 1-й Международной конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» - «РАДИОФАРМА-2015»!

Считаю необходимым отметить, что задачи разработки и производства отечественных радиофармацевтических препаратов (РФП) еще в первые годы становления ядерной медицины решались в организациях ФМБА - ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (ранее Институт биофизики) и ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России» (ранее Завод «Медрадиопрепарат»), которые и в настоящее время являются ведущими в области создания инновационных РФП.

В научной программе предстоящей Конференции примут участие специалисты в области радиофармацевтики и ядерной медицины из разных стран, в ходе работы Конференции будут обсуждаться вопросы сложных проблем синтеза, контроля качества и клинического применения меченых соединений и РФП, радиационной безопасности персонала и пациентов при их обращении, а также смежных специальностей. Целью мероприятия является внедрение новых знаний и достижений науки в клиническую практику современной медицины, внедрение самых современных высокоинформативных диагностических методик, принципиально новых методов лечения.

Молодые ученые смогут сделать доклад по результатам своих научных работ и принять участие в Конкурсе докладов молодых ученых.

Дорогие друзья! От всего сердца хотелось бы пожелать Вам плодотворной работы, новых славных достижений в области ядерной медицины и радиофармацевтики, удачи во всех начинаниях, здоровья, счастья, благополучия!

*Руководитель Федерального
медико-биологического агентства В.В. Уйба*



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

От имени Министерства образования и науки Российской Федерации приветствую и поздравляю организаторов, участников и гостей I Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» - «РАДИОФАРМА-2015»

В настоящее время ядерная медицина является высокотехнологичной областью, в которой работают квалифицированные врачи, физики, химики, биологи и инженеры. Одним из условий, определяющих развитие ядерной медицины, является объединение усилий научно-исследовательских организаций, медицинских центров, разработчиков и производственных предприятий в области создания и внедрения в клиническую практику новейших радиофармпрепаратов.

Правительством Российской Федерации фармацевтическая и медицинская промышленность определена как приоритетная отрасль модернизации российской экономики. Для реализации указанных направлений разработана федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу (ФЦП «Фарма-2020»),

Министерство образования и науки Российской Федерации является государственным заказчиком мероприятий федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (ФЦП «Фарма-2020») по доклиническим исследованиям инновационных лекарственных средств, кадровому обеспечению отечественной фармацевтической и медицинской промышленности и технологическому перевооружению государственных учреждений науки и образования. Основная цель ФЦП «Фарма-2020» - переход фармацевтической промышленности на инновационную модель развития.

Считаю необходимым отметить, что в рамках ФЦП «Фарма-2020» в 2012-2015 гг. выполнено или находится на завершающих этапах 5 проектов по доклиническим исследованиям инновационных радиофармацевтических препаратов, а с 2015 года стартовало еще 5 проектов. Реализация этих проектов позволит внести конкретный вклад в лечебно-диагностическую программу повышения продолжительности жизни населения, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение за счёт повышения эффективности ранней диагностики и сокращения сроков стационарного и амбулаторного лечения.

Желаю всем участникам, гостям конференции и выставки успехов и конструктивной работы.

*Заместитель Министра образования и науки
Российской Федерации
Л.М. Огородова*



ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

Для меня большая честь и почетная обязанность приветствовать вас на конференции «Радиофарма 2015».

В этом году Конференция проходит в обновленном формате. Существенно шире стала география участников и тематика выступлений. Конференция стала заметным явлением в жизни ученых и производителей радиофармацевтической продукции, специалистов в области ядерной медицины и медицинской визуализации в целом, важным профессиональным форумом, который вносит значительный вклад в развитие и популяризацию современных достижений в области ядерной медицины и фармакологии.

Конференция призвана выполнять функцию интеграции различных направлений медицинской науки и практики здравоохранения, объединения представителей медицины и бизнеса в поисках решений актуальных проблем отечественного здравоохранения.

В течение последних лет отечественная ядерная медицина претерпела существенные позитивные изменения. Появление новых классов радиофармпрепаратов и расширение спектра методик традиционной радионуклидной диагностики, внедрение в практическое здравоохранение современных технологий позитронно-эмиссионной томографии и связанное с этим быстрое развитие гибридных технологий, увеличение спектра отечественных радиофармпрепаратов привело к существенному расширению потенциальных возможностей клинической медицины в целом. Однако такое развитие стало и очередным вызовом для всех специалистов, поскольку потребовало интенсивного освоения новых областей знаний и технологий, изменения принципов подготовки специалистов в области ядерной медицины и радиофармацевтики, совершенствования традиционных форм организации лечебно-диагностического процесса и производства.

Важной позитивной вехой на этом сложном пути стало возрождение в прошлом году Общества специалистов ядерной медицины и тесная кооперация общества с Российской ассоциацией радиологов.

Отрадно, что научная программа Конференция формируется на междисциплинарной основе, с широким участием врачей лечебных специальностей, научных работников, представителей индустрии. В этом году участников Конференция ждут многочисленные научные сессии и образовательные семинары, круглые столы и симпозиумы по актуальным вопросам ядерной медицины и радиофармацевтики, лекции ведущих специалистов по отдельным направлениям клинической радиологии и радиотерапии. Трибуна Конференции предоставлена как известным специалистам в области медицинской визуализации, так и молодым ученым из регионов России.

Желаю Вам успешной и творческой работы на конференции «Радиофарма 2015»!

С уважением и до встречи на Конференции

*Главный внештатный специалист МЗ РФ по лучевой
и инструментальной диагностике
вице президент Российской ассоциации радиологов
И.Е.Тюрин*

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

От имени российского Общества ядерной медицины приветствую участников конференции «Радиофарма 2015».

Ядерная медицина в Российской Федерации сегодня – это одно из наиболее динамично развивающихся направлений научной и практической деятельности. Последнее пятилетие ознаменовалось радикальным техническим перевооружением диагностических и лечебных подразделений, распространением передовых гибридных диагностических технологий и методов персонализированной радионуклидной терапии, причем, в отличие от предыдущих лет – прежде всего за счет регионов. Значительное расширение как географии, так и видов радионуклидной диагностики и терапии потребовало не менее значительного развития отечественной радиофармацевтики.

Несмотря на множество нерешенных проблем, доставшихся нам еще с советских времен нельзя не отметить значительные достижения ученых и производителей радиофармпродукции – большая часть существующих в мире диагностических и лечебных радиофармпрепаратов производится в России, либо находится в разработке. Отрадно видеть и значительный рост частной инициативы – в серийном производстве уже находятся продукты, созданные без государственной поддержки.

Российская радиофармацевтика справилась и с не менее серьезным вызовом, а именно - с подготовкой кадров для открывающихся локальных производств, прежде всего – в ПЭТ центрах. В настоящее время нет ни одного производственного комплекса, простаивающего, по причине отсутствия квалифицированных специалистов по производству радиофармпродукции.

События последних месяцев особенно остро ставят перед отраслью задачу полного удовлетворения спроса на продукцию для ядерной медицины в условиях ограниченных и негарантированных поставок из-за рубежа. Успех в этом деле невозможен без конструктивного сотрудничества производителей и ученых, врачей и разработчиков диагностической аппаратуры – вот почему Общество ядерной медицины сочло необходимым участие в конференции и ее поддержку. Надеюсь, что так будет и впредь.

Желаю Вам успешной и плодотворной работы на площадках конференции «Радиофарма 2015»!

*Президент МОО «Общество ядерной медицины»
Д.К.Фомин*





ВСПОМИНАЯ УЧИТЕЛЯ...

Валентин Ильич — личность неординарная во всех отношениях. Дед его по отцу — православный священник, выкрест, так что у Валентина Ильича на четверть еврейская кровь. Отец работал в советском торгпредстве в Турции. Русской школы там не было, и маленький Валя ходил во французскую. Французский язык был его вторым родным языком после русского. Позже Валентин Ильич перевёл с французского большой фолиант по радиохимии, печатая с листа на пишущей машинке.

Хорошо он знал и английский, а в последние годы жизни стал изучать японский. Он тонко чувствовал

Левин Валентин Ильич
(22 ноября 1915 г. –
20 ноября 1980 г.)

русский язык. Многие штампы, клише его раздражали. К примеру, его уши коробило к месту и не к месту сказанное слово «достаточно». Иногда слышишь: «достаточно мало...» Так достаточно или мало? Свои статьи, отчёты он излагал чётко, ясно, с нетривиальной простотой.

Валентин Ильич хорошо знал русскую и мировую литературу. Конечно, у него были свои пристрастия и отчуждения. Ему не нравилась «Война и мир» Льва Толстого, но он восхищался романами Генриха и Томаса Маннов. Большим меломаном он не был, но любил, например, песню «Журавли» в исполнении Марка Бернеса, а музыку из мультика «Бременские музыканты» терпеть не мог.

Валентин Ильич прекрасно владел высшей математикой, хорошо знал физику. Большие знания у него были в области истории и философии, в отделе он вёл философский семинар.

В нём не было ни снобизма, ни кичливости. И в то же время он не находил общего языка с чиновниками и казёнными людьми, так что все связи с пожарными и работниками службы техники безопасности он возложил на своего зама. Как-то высокопоставленный чиновник из министерства попросил Валентина Ильича написать ему кандидатскую диссертацию. Валентин Ильич наотрез отказался.

Для него весьма характерны неприхотливость и скромность вне стен лаборатории, хотя на работе он был строгим. В первую поездку в Улукбек вместе с Малининым они не сообщили узбекам рейса самолёта, самостоятельно добрались до института, пошли в дом приезжих, где им предложили места в грязной, прокуренной четырёхместной комнате. Лишь когда Малинин попросил хозяйку о более приличном месте, сказав ей, что у Валентина Ильича астма, она предоставила им двухместную комнатёнку. Все уговоры приглашающей стороны переехать в гостиницу для VIP-гостей не возымели на Валентина Ильича никакого действия, и они остались до конца командировки на прежнем месте.

Жизнь Валентина Ильича была не из лёгких. Во время войны он варил дома мыло для продажи, чтобы прокормить семью (жену Подтынникову Лидию Михайловну, добрейшую женщину, и двоих симпатичных детей — Мишу и Олю).

Из Института физической химии АН СССР, где Валентин Ильич имел дело с ураном и осколками деления, он перешёл в Институт биофизики и занялся относительно новым делом — радиофармацевтикой, конкретно препаратами для диагностики. Его кредо было простым: радиофармпрепараты (РФП) должны поставлять максимальную информацию при минимальном вреде организму. Основным детектором гамма-излучения в клиниках тогда была сцинтилляционная гамма-камера с кристаллом толщиной около 2 см. Максимальная эффективность регистрации обеспечивалась при энергии гамма-квантов порядка 150 кэВ. Этим и определялся, в частности, выбор радиоактивной метки для РФП. Наиболее подходящими являлись технеций-99м и йод-123. В лаборатории Валентина Ильича были разработаны методы получения этих и других подходящих радионуклидов.

Состояние радиофармацевтики в России в период 1960–1980 г. г. отвечало международным стандартам, что подтверждалось публикациями в основных зарубежных журналах, и в этом была большая заслуга Валентина Ильича. Он не терпел халтуры и тем более вранья в работе. В научных отчётах он просил делать полные ссылки на литературные источники, т. е. кроме авторов и журнала надо было обязательно дать полное название статьи в оригинале. Это большая нагрузка на сотрудников, но при этом была гарантия, что они хотя бы видели цитируемую статью своими глазами.

Валентин Ильич был противником применения радиоактивности в терапевтических целях. Он был уверен, что препарат невозможно вогнать в целевой орган, так что здоровые ткани и органы тоже пострадают.

После появления позитронного эмиссионного томографа, основанного на одновременной регистрации разлетающихся в противоположные стороны аннигиляционных квантов, появился спрос на короткоживущие позитронные излучатели. Валентин Ильич инициировал разработку генераторных галлия-68 и рубидия-82. Конечно, он мечтал о получении лёгких короткоживущих углерода-11, азота-13, кислорода-15, фтора-18. Для осуществления своего замысла ему не хватило каких-то 3 млн долларов.

Тридцать пять лет прошло со дня ухода Валентина Ильича из жизни, но он до сих пор с нами.

Р. С. Урны с прахом Лидии Михайловны и Валентина Ильича замурованы в нише № 19 в колумбарии на Ваганьковском кладбище.

**Знаний сердце моё никогда не чуждалось,
Мало тайн, мной не познанных, в мире осталось.
Только знаю одно: ничего я не знаю –
И итог размышлений я вам оставляю.**

Омар Хайям

Эти слова поэта и учёного Востока как-то относятся и к Валентину Ильичу Левину – большому учёному, специалисту глубоких знаний и высокой квалификации, но скромному и сдержанному в жизни человеку. Физика, химия, биология – круг его интересов. В большую творческую судьбу учёного вписалась, пусть небольшой вехой, история создания предприятия в Узбекистане, которая имела и имеет довольно успешное развитие.

А началось всё с того, что у Валентина Ильича Левина появился аспирант – молодой выпускник химик из Ташкента – Абдукаюмов Мелис.

Годы аспирантуры я вспоминаю как лучшие годы – большой увлечённости и необыкновенной работоспособности. Огромный потенциал учёного зажег меня, и я готов был работать днём и ночью.

Это были годы, когда на ядерном реакторе ВВР – СМ Института Ядерной физики начинались интенсивные работы по получению изотопов для различных нужд народного хозяйства.

Исследования по радиохимии с целью производства изотопов для медицины нашей Республики были определены как важнейшее направление работ Института. В связи с большим спросом на эту продукцию в конце 1975 года при институте было создано предприятие «Радиопрепарат».

В те далёкие годы производство начинало работать на дотации государства и выпускало свою первую продукцию: это были радиоактивные препараты меченные фосфором-32 и йодом-131.

В начале 1978 года, именно по рекомендации В.И. Левина, я был назначен на должность зам. директора предприятия.

Во второй половине 1978 года Валентин Ильич лично посетил г. Ташкент – Институт Ядерной физики Академии наук УЗ ССР.

Он прошёл по многим лабораториям Института, беседовал со специалистами. Также побывал и на нашем предприятии «Радиопрепарат», с интересом осмотрел производство, его оснащённость, защиту от излучения. Мы много беседовали, в течение нескольких дней обсуждали текущую работу и дальнейшие перспективы.

Его приезд дал большой толчок, благодаря которому наше Предприятие наметило работу по нескольким направлениям.

Гордостью предприятия стала разработка получения генератора технеция. Это было новая, принципиально другая, отличная от осколочной, безотходная технология. Она была разработана совместно с доктором наук Е.С. Гуреевым, известным нашим радиохимиком, который хорошо знал и уважал Валентина Ильича Левина и, конечно, брал за основу его труды.

За несколько месяцев до приезда Валентина Ильича мы получили запрос на поставку продукции фосфора-33 без носителя высокой чистоты. Этот вопрос был изучен совместно с Валентином Ильичём. Была выбрана технология для получения этого препарата. Над этой программой мы работали в течение нескольких лет, постоянно консультируясь с Валентином Ильичём.

Был получен фосфор-33 высокой чистоты и удельной активности, приближенной к теоретической. Он был востребован для генной инженерии, решал ключевые разделы биотехнологии. Препарат более 10 лет экспортировался в США и Великобританию.

Надо сказать, что все ученики Валентина Ильича Левина, получили в молодости основательный фундамент знаний и большой заряд творчества, довольно перспективно работали в различных направлениях связанных с использованием изотопов. А встречались мы на международных конференциях и совещаниях, делились своими новостями, идеями. По многим разработкам у наших специалистов завязалось тесное взаимное сотрудничество. И мы благодарны им и ценим их помощь.

Предприятие развивалось интенсивно. Из маленького производства с небольшой номенклатурой превратилось в производство с выпуском продукции, как для внутреннего рынка, так и в страны содружества, Германии, США.

Номенклатура превышает более 60 наименований – это радиоактивные изотопы общего назначения, радиофармпрепараты для диагностики и лечения различных заболеваний человека.

Валентин Ильич Левин прожил яркую, активную, но короткую жизнь.

Прошли без него десятилетия, но его опыт, его глубокий анализ, систематизированный в трудах, особенно в книге «Получение радиоактивных изотопов» помогли специалистам все эти годы. Без неё не начинается ни одна разработка в этой области – она стала настольным пособием для специалистов нашего предприятия. Производство нового изотопа начинается с детального изучения соответствующего раздела, да и в процессе производства обращаемся к книге постоянно.

Моя жизнь сложилась так, что судьба на долгие годы связала меня с предприятием – более 30 лет я был его руководителем. За эти годы были победы и неудачи, выросло много новых молодых учёных и производственников, которые работают и у нас и во многих странах мира.

Всё идёт по цепочке, и в этом основа прогресса, основа жизни.

Я благодарен судьбе и горжусь тем, что учился у Валентина Ильича Левина!

М. Абдукаюмов

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствия.....	3
Секция 1.....	12
Секция 2.....	58
Секция 3.....	88
Секция 4.....	100
Секция 5.....	117
Организаторы.....	128
Партнеры.....	129
Алфавитный указатель.....	130

Секция 1.

**Инновационные разработки в области создания
радиофармацевтических препаратов, активных
фармацевтических субстанций для РФП и
соответствующей аппаратуры**



Section 1.

**Innovative developments in the radiopharmaceutical field of
products, active pharmaceutical ingredients for the RPs and
related equipment**

RADIOLABELLING AND MOLECULAR DESIGN OF TARGETING SCAFFOLD PROTEINS

V. Tolmachev

Uppsala University, Uppsala, Sweden. vladimir.tolmachev@igp.uu.se

Malignant transformation causes often overexpression of some proteins (e.g. receptor tyrosine kinases or adhesion molecules) on surface of cancer cells. Overexpressed proteins are used as the molecular targets for an increasing number of anti-cancer drugs (e.g. monoclonal antibodies, antibody-based constructs or tyrosine kinase inhibitors). Accurate detection of molecular targets in tumours is a precondition for selection of an appropriate therapy, creating a basis for **personalized treatment** of cancer. Radionuclide tumour imaging is a powerful method for non-invasive detection of molecular targets. Targeted delivery of cytotoxic radionuclides might also be used for therapy of malignant tumours.

We have developed a **novel type of targeting small proteins, engineered scaffold proteins (ESP)**, which bind selectively to cancer cell-surface proteins. The first class of ESP, **affibody molecules**, is based on a small (7kDa) domain of protein A. Recently, we have demonstrated feasibility of tumour targeting using another class of ESP, **ADAPTs** (5.2 kDa), which are based on albumin-binding domain of protein G.

The labelling approach (i.e. combination of a radionuclide, a chelator/prosthetic group for its coupling to ESP, and conjugation linker, as well as position of a label on a protein) is essential not only for stable coupling of radionuclide. It can be used also for modification of affinity, a cellular processing of radiolabelled protein and retention of radiocatabolites by cancer cells, excretion pathway of unbound tracer, uptake and retention of radionuclides in excretory organs. For example, the use H_6 for labelling of affibody molecules with $^{99m}Tc(CO)_3$ resulted in high liver uptake (Fig. 1A). Changing the chelator to maG3 reduced the liver uptake but triggered hepatobiliary excretion (Fig. 1B). Increasing hydrophilicity by the use of glutamyl-containing chelator maE3 suppressed hepatobiliary excretion at a cost of high renal retention (Fig. 1C). The use of peptide based GGGC chelator reduced dramatically the renal retention of ^{99m}Tc (Fig. 1D).

We have also found that structure and charge of chelators influences blood clearance and hepatic uptake of affibody molecules labelled with positron-emitting radiometals. Modification of linkers for radiohalogens modulates renal retention of radionuclides.

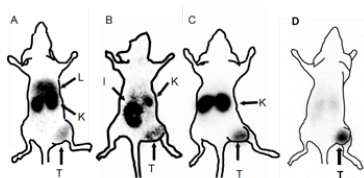


Figure 1. Gamma-camera imaging of HER2-expressing xenografts in mice using ZHER2:342 affibody molecule labelled with ^{99m}Tc using (A) H_6 , (B) maG3, (C) maE3 and (D) GGGC. Arrows point at tumours (T), kidney (K), liver (L) and intestines (I). Images were acquired at 4 h after injection.

In conclusion, the labelling chemistry is a part of molecular design of ESP-based imaging probes permitting modification of their properties. Careful evaluation of structure-properties relationship permits development of ESP with pre-determined targeting properties.

МОДУЛЬНЫЕ НАНОТРАНСПОРТЕРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ РАДИОНУКЛИДОВ, ИСПУСКАЮЩИХ ЧАСТИЦЫ С КОРОТКИМ ПРОБЕГОМ

А.С. Соболев^{1,2}, Р.И. Якубовская³

¹Институт биологии гена РАН, Москва;

²Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова; e-mail: alsobolev@yandex.ru

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: raisayakub@yandex.ru;

В последнее десятилетие всё больший интерес приобретают такие цитотоксические физические факторы, которые могли бы действовать на крайне малых расстояниях, не вызывая повреждения «немишеных» клеток, причем лучше всего – в течение наперед заданного времени. К их числу в первую очередь нужно отнести короткоживущие радионуклиды с малым пробегом: эмиттеры электронов Оже (ЭЭО; пробег обычно 5-20 нм) или эмиттеры альфа-частиц (ЭАЧ), имеющих пробег в несколько десятков микрометров. Поскольку их основной внутриклеточной мишенью является ядерная ДНК, то эти радионуклиды необходимо доставлять в ядро, иначе эффективность воздействия будет снижена или – в случае электронов Оже – сведена почти к нулю.

Для доставки этих радионуклидов в ИБГ РАН разработаны модульные нанотранспортеры (МНТ), состоящие из: 1) лигандного модуля, «узнающего» клетки-мишени и способствующего поглощению МНТ этими клетками, 2) модуля, способствующего выходу МНТ из эндосом, где оказывается МНТ после поглощения клетками, 3) модуля с аминокислотной последовательностью ядерной локализации для доставки МНТ в ядро клетки-мишени и 4) модуля-носителя. ЭЭО и ЭАЧ (¹¹¹In, ⁶⁷Ga, ¹²⁵I, ²¹¹At) доставляемые МНТ в раковые клетки *in vitro*, оказываются в 20-3000 раз более эффективными и, кроме того, в комплексе с МНТ приобретают клеточную специфичность. МНТ – после внутривенного введения мышам-опухоленосителям – накапливаются преимущественно в опухолевых клетках, а в них – преимущественно в ядрах. МНТ мало токсичны для мышей. При внутриопухолевом введении ЭЭО в комплексе с МНТ удерживаются в опухоли значительное время: например, ¹¹¹In-МНТ – до 8 суток. Доставка ЭЭО с помощью МНТ повышает терапевтическую эффективность их действия на мышах *in vivo* (мышинная меланома B16-F1, эпидермоидная карцинома человека A431, глиобластома человека U87 wt EGFR); отмечено торможение роста опухоли на 50-80% при однократном внутриопухолевом введении в зависимости от дозы, опухоли и времени после введения. Высокая эффективность терапии с применением различных МНТ *in vivo* позволяет предполагать возможность применения подобного рода транспортеров для лечения злокачественных новообразований в клинике. В настоящее время проводятся всесторонние доклинические исследования МНТ.

ЦИРКОНИЙ-89 – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ РАДИОНУКЛИД ДЛЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

Д.И.Кудин, Мамонов А.Н., Попов А.Н., Разбаш А.А.

ЗАО «Циклотрон», г. Обнинск, info@cyclotronzao.ru

В настоящее время в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в основном используются ультра короткоживущие радионуклиды, такие как ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . Из-за малого периода полураспада данных нуклидов использование ПЭТ требует наличия ускорителя или при ПЭТ-сканере (ПЭТ-центр), или на небольшом расстоянии от него (для ^{18}F).

Работа ПЭТ-сканеров без ускорителя может быть обеспечена доступностью генераторов позитрон излучающих радионуклидов, например, генераторов галлия-68, скандия-44, а также других радионуклидов с периодом полураспада, позволяющим транспортировку на значительные расстояния.

В последние годы существенное внимание уделяется изучению возможности использования соединений, меченых ^{89}Zr . Цирконий-89 распадается с периодом полураспада 78,41 часа путём испускания позитронов (22,74 %) и электронного захвата в $^{89\text{m}}\text{Y}$, который в свою очередь распадается в стабильный ^{89}Y , испуская гамма-кванты с энергией 909 кэВ.

В настоящем докладе представлены результаты разработки технологии получения радионуклида цирконий-89 в ЗАО «Циклотрон». Технология основана на облучении мишени из металлического иттрия пучком протонов и радиохимической переработке с использованием анионного обмена.

ПРОИЗВОДСТВО РЕАКТОРНЫХ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В АО «ГНЦ НИИАР»

Р.А. Кузнецов, В.А. Тарасов, Е.В. Шимбарев, А.М. Святкин

АО «ГНЦ НИИАР», Димитровград, orip@niiar.ru

Для наработки радионуклидов в АО «ГНЦ НИИАР» используются четыре из шести исследовательских ядерных реакторов, эксплуатируемых институтом. Это уникальный высокопоточный реактор СМ, обеспечивающий плотность потока тепловых нейтронов до $2 \cdot 10^{15}$ см²с⁻¹, реактор на быстрых нейтронах БОР-60, «среднепоточные» бассейновые реакторы РБТ-6 и РБТ-10/2 с плотностью потока нейтронов $(2-4) \cdot 10^{14}$ см²с⁻¹.

Высокая плотность потока нейтронов реактора СМ обеспечивает возможность накопления радионуклидов с высокой удельной активностью даже при низких значениях сечений производящих реакций. Применительно к производству радионуклидов медицинского назначения, применяемых для синтеза радиофармацевтиков, это, в первую очередь – наработка радионуклидов стронций-89 и лютеций-177.

Стронций-89 нарабатывается облучением изотопно-обогащенного ⁸⁸SrCO₃. Удельная активность радионуклида на момент окончания облучения составляет 0,5-0,6 Ки/г, содержание примесей ⁹⁰Sr < 2·10⁻⁴%, ⁸⁵Sr < 1·10⁻³%. Для наработки лютеция-177 применяется “непрямой” метод, основанный на облучении изотопно-обогащенного иттербия-176. Это обеспечивает удельную активность ¹⁷⁷Lu не менее 90 кКи/г при выходе >250 Ки/г стартового материала.

В реакторе СМ осуществляется регулярная наработка радионуклида вольфрам-188, поставляемого заказчиком для изготовления генераторов рения-188. Высокая плотность потока нейтронов в позиции облучения обеспечивает удельную активность ¹⁸⁸W в диапазоне 4,5-7 Ки/г (зависит от продолжительности реакторных кампаний).

Реактор на быстрых нейтронах БОР-60 в течение длительного времени использовался для наработки радионуклида стронций-89 по ⁸⁹Y(n,p) реакции. Удельная активность целевого радионуклида в этой технологии превышает 3000 Ки/г (квалификация «без дооблучения носителя»), содержание радионуклида ⁹⁰Sr на момент окончания облучения не более 2·10⁻⁵%, содержание ⁸⁵Sr < 10⁻⁴%. В настоящее время это производство приостановлено из-за возникшего дефицита реакторных ресурсов, однако технология может быть восстановлена после сооружения и реактора МБИР, строительство которого в АО «ГНЦ НИИАР» в настоящее время начато.

АО «ГНЦ НИИАР» является в настоящее время основным в РФ производителем радионуклида иод-131. Эта технология была создана в институте 15 лет назад, и в 2013-2014 гг. она была модернизирована, что увеличило ее производительность и повысило надежность поставок.

В 2010-2012 гг. в Институте была создана технология производства Мо-99, регулярное (еженедельное) производство было начато в 2013 году, которое полностью покрывает потребности РФ в данном радионуклиде (изготовление генераторов технеция-99m производится в НИФХИ им.В.Я.Карпова, Обнинск). В настоящее время осуществляется увеличение объемов производства до проектных значений.

Производственные возможности АО «ГНЦ НИИАР» позволяют полностью обеспечить потребности Российской Федерации (как существующие, так и перспективные) в реакторных радионуклидах медицинского назначения.

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ГЕНЕРАТОР РУБИДИЯ-82

В.М. Чудаков¹, Б.Л. Жуйков¹, С. В. Ермолаев, В. М. Коханюк, М.И. Мостова²,
С.В. Шатик², В.В. Зайцев², О.А. Штуковский², Л.А. Тютин², А.М. Гранов²

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт ядерных исследований Российской академии наук (ИЯИ РАН),
117312, пр. 60-летия Октября, 7а, Москва, bz@inr.ru

² – Федеральное государственное учреждение Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России (РНЦРХТ)
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

В ИЯИ РАН разработан генератор рубидия-82 [1-3], предназначенный для получения радиофармпрепарата «Рубидия хлорид, рубидий-82 из генератора», который используют для диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Показано, что с помощью генератора стерильный и апиrogenный РФП можно получать в течение не менее 60 дней. За весь срок эксплуатации разработанного генератора рубидия-82 можно получить до 30 л РФП с допустимым содержанием изотопов стронция-82 и стронция-85 (0.01 и 0.1 кБк /1МБк ⁸²Rb для ⁸²Sr и ⁸⁵Sr соответственно) и приемлемым содержанием других примесей. По своим основным характеристикам генератор превосходит американский аналог Cardiogen®.

В РНЦРХТ проведены клинические испытания, в ходе которых были обследованы 150 кардиологических больных с ишемической болезнью сердца и 170 - онкологических и нейроонкологических больных. Получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие, ведется подготовка к массовому производству.

Разработан компактный вариант генератора рубидия-82 в защитном контейнере из металлического вольфрама. Ведутся работы по дальнейшему улучшению конструкции генератора и его характеристик.

В РНЦРХТ разрабатывается новый вариант системы элюирования для генератора, включающей автоматический контроль за вводимой радиоактивностью и снижение радиационной нагрузки на детекторы ПЭТ-сканера.

1. V.Chudakov, B. Zhuikov, P. Erilov, L. Tyutin et al. Russian Sr/Rb-82 generator for PET investigations. 5th Int. Conf. Isotopes, Brussels, Belgium, 25-29 April, 2005. In: Abstract Book, p. 9.
2. В. М. Чудаков, Б. Л. Жуйков, С. В. Ермолаев, В. М. Коханюк, М. И. Мостова, В. В. Зайцев, С. В. Шатик, Н.А. Костеников, Д. В. Рыжкова, Л. А. Тютин. Исследование характеристик генератора ⁸²Rb для позитронно-эмиссионной томографии. Радиохимия, 2014, т. 56, с. 455-461.
3. В.М. Чудаков, Б.Л.Жуйков, В.М. Коханюк. Генератор рубидия-82 и способ его приготовления. Заяв. пат. РФ, 23.12.2013, № 2013156953 (положительное решение).

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С ^{212}Bi НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА 4D5.

Р.Ф. Нуртдинов, П.П. Болдырев, С.М. Деев, В.А. Головаченко, М.А. Прошин,
Д.Ю. Чувиллин

*Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт»
Москва, ул. Ак. Курчатова, д. 1, Россия
E-mail: nurtdinov@list.ru*

Адресное воздействие на опухолевые ткани – перспективное направление исследований в современной онкологии. Основное внимание исследователей направлено на повышение концентрации действующих активных препаратов непосредственно в очагах опухолей за счет их целевой доставки.

В качестве молекулы-носителя был использован фрагмент моноклонального гуманизированного антитела 4D5, распознаваемый клеточным рецептором (рецептор эпидермального фактора роста HER2/neu). Из-за отсутствия возможности связывания радионуклида, данный белок был присоединен к молекуле человеческого сывоточного альбумина, на котором находилось некоторое количество макроциклических хелаторов DOTA (возможно связать до 15 хелаторов на одной молекуле белка). Таким образом, вся структура полученного соединения представляла собой ^{212}Bi -DOTA-NSH-ester-HAS-4D5.

Исследованы различные условия синтеза представленной конструкции и найдены условия, в которых связывание ^{212}Bi с конъюгатом происходит с выходом не менее 80%.

Создано автоматическое оборудование по получению из материнского ^{228}Th целевого изотопа ^{212}Bi , состоящее из генератора ^{228}Th - ^{212}Pb и генератора ^{212}Pb - ^{212}Bi . Также разработан автоматический модуль синтеза РФП. Данное оборудование позволяет получать сначала нужный радионуклид, а после – препарат, меченный этим радионуклидом дистанционно.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХЕЛАТОРОВ РАДИОНУКЛИДОВ НА ОСНОВЕ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

М. С. Ощепков,¹ Ю. В. Федоров,^{1,2} С. С. Калмыков,^{2,3} Б. В. Егорова,²
Д. А. Мутасова,¹ О. А. Федорова^{1,2}

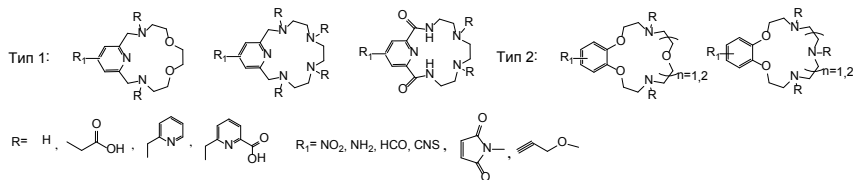
¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28, fedorova@ineos.ac.ru

²Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

³НИЦ "Курчатовский Институт", 123182 Москва, пл. Академика Курчатова., 1

Радиофармацевтические препараты для распознавания и уничтожения опухолевых заболеваний состоят из двух компонент – хелатора-носителя и радионуклида. Эффективность действия препарата определяется обоими компонентами [1,2]. К хорошо разработанным системам для связывания радиоактивных катионов относятся циклические поли(аминокарбоксилаты). Несмотря на уже имеющиеся в литературе данные об азамacroциклических комплексонах для радиоактивных соединений, разработка новых их типов, а также модификация известных, удовлетворяющая определенному набору требований (например, быстрая кинетика комплексообразования при комнатной температуре, высокая устойчивость комплекса в водных растворах, а также растворимость комплексов при физиологических значениях pH), остается актуальной задачей.

В докладе представлены результаты разработки новых хелаторов радионуклидов, в составе которых присутствуют ароматические и гетероароматические фрагменты (см. рисунок ниже). Ароматический фрагмент пригоден для введения функциональных групп, обеспечивающих пришивку хелатора к транспортному белку. Кроме того, наличие гидрофобного ароматического фрагмента облегчает продвижение лиганда через биологические мембраны, а жесткий ароматический фрагмент способствует лучшей предорганизованности хелатора к комплексообразованию с катионами металлов, что положительно влияет на кинетику процесса связывания радионуклида.



С использованием методов потенциометрического титрования, сорбции, экстракции и осаждения были проанализированы комплексы новых хелаторов с катионами радиоактивных металлов.

Авторы выражают благодарность программам РФФИ №13-03-01304 и 14-03-31932 за финансовую поддержку

Литература

1. M. Miederer, D. A. Scheinberg, M. R. McDevitt, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60 (2008) 1371–1382.
2. R. E. Mewis, S. J. Archibald, *Coordination Chemistry Reviews* 254 (2010) 1686–1712.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ^{177}Lu БЕЗ НОСИТЕЛЯ ИЗ ОБЛУЧЕННОГО ^{176}Yb

Болдырев П.П., Курочкин А.В., Прошин М.А., Салтанов А.С.

*Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт»
Москва, ул. Ак. Курчатова, д. 1, Россия
E-mail: bol-rev@mail.ru*

Адресное воздействие на опухолевые ткани - важнейшая проблема современной онкологии. Основное внимание исследователей сосредоточено на повышении концентрации действующих препаратов непосредственно в опухолях за счет их целевой доставки, которая позволяет существенно снизить дозы препаратов и уменьшить системную интоксикацию организма. Одним из наиболее перспективных β -излучателей является радионуклид ^{177}Lu .

Для использования ^{177}Lu в составе радиоиммунного препарата оптимальным является метод его получения, основанный на использовании стабильного изотопа иттербий-176 и двухступенчатой реакции $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$.

Известно несколько способов разделения ^{176}Yb и ^{177}Lu : цементация, электрохимический, хроматографический и др. В настоящей работе авторы остановились на двух первых способах разделения – электролизе с ртутным катодом и цементации иттербия на амальгамированной щелочным металлом ртути.

В качестве электролита обычно используют цитратные, ацетатные и др. растворы. В разделении участвуют несколько ступеней электролиза или до восьми ступеней процесса цементации. Это длительный и достаточно трудоемкий процесс.

При разделении ^{176}Yb и ^{177}Lu методом электролиза в качестве электролита авторы использовали раствор хлористого натрия и ацетат-иона с $\text{Ph}=6-7$. Состав раствора подобран так, чтобы после завершения электролиза он имел $\text{Ph}=3-4$.

В варианте разделения ^{176}Yb и ^{177}Lu методом цементации иттербия исходный раствор необходимо иметь того же состава с $\text{Ph}=3-4$, как и на конечной стадии электролиза. После завершения цементации раствор имеет $\text{Ph}=6-7$, что необходимо для последующего процесса электролиза. В результате проведения ряда экспериментов, для создания технологической схемы выделения ^{177}Lu были объединены два процесса - электролиз и цементация. После электролиза раствор с обедненным иттербием без корректировки Ph непосредственно направляется на цементацию, откуда раствор выходит с еще более низким содержанием иттербия, и с оптимальным для следующего электролиза Ph .

Коэффициент очистки на двух ступенях «электролиз – цементация» достигает ~ 1000. Можно составить технологическую схему с необходимым коэффициентом очистки от иттербия, состоящую из последовательно соединенных аппаратов по электролизу и цементации. Схема процесса легко поддается автоматизации.

Эксперименты проводились на природном и обогащенном иттербии, полученном на электромагнитном сепараторе С-2 НИЦ Курчатовский институт и его последующим облучении на реакторе ИР-8 НИЦ Курчатовский институт.

BINDING OF Bi^{3+} , Ac^{3+} , Y^{3+} , Lu^{3+} , Pb^{2+} and Cu^{2+} BY AZACROWN LIGANDS IN AQUEOUS SOLUTIONS

B.V. Egorova¹, M.S. Oshchepkov², A.D. Mutasova², Yu.V. Fedorov², S.N. Kalmykov^{1,3},
O.A. Fedorova^{1,2}

¹Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia, bayirta.egorova@gmail.com

²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

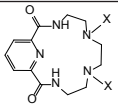
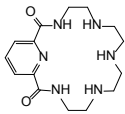
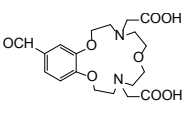
³NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

Polyaminopolycarboxylates are attractive ligands for cationic radionuclides for preparation of radiopharmaceuticals with target delivery to tumor cells. Nowadays beta emitting Y-90 and Lu-177 are used as therapeutic agents, Ac-225/ Bi-213 and Pb-212/Bi-212 are considered as perspective for alpha and beta therapy. In the present work new data on complexation of azacrown moieties with several tri- and divalent cations are presented.

For ligands' and complexes' characterization potentiometric titration, solvent extraction, column chromatography and solubility technique were used. Treatment of potentiometric titration data was carried out by HYPERQUAD software. Azacrown ethers under consideration possess different acidity that affects by macrocyclic ring size and addition of carboxylic arms or pyridine fragments. It was found that noticeable binding of such hard cations like Ac^{3+} , Y^{3+} and Lu^{3+} could be achieved by ligands with carboxylic pendant arms (L1b and L3), while Cu^{2+} and Pb^{2+} are effectively complexed just by macrocyclic cavity of L1a and L2.

The highest values of stability constants were determined for Bi^{3+} (table). It is bound quantitatively even at pH 3 and variation of pH leads to monotonous change in apparent stability constants that could be associated with formation of two types of complexes: BiL^+ and BiLOH . Bi^{3+} as extremely hydrolysable cation possesses affinity to different ligands as OH^- and different polyaminopolycarboxylates, so constants of respective complexes are usually higher than analogous complexes with trivalent REE. Presence of pyridine and two nitrogens in macrocyclic cavity of L1a provides the same stability for complex as two carboxylic arms in L3. This means that even without carboxylates strong watersoluble complexes with Bi^{3+} could be formed. Further attempts to strengthen complex by addition of pyridine groups (L1c) or macrocyclic nitrogen (L2) lead to weakening of complex by 3 and 1,5 orders, respectively. Even carboxylic arms in L1b did not effectively increase the binding.

Table. Logarithms of apparent stability constants of complexes in the system Bi-L-OH under pH_{6,5}

L1			L2	L3
				
a) X=H	b) X=CH ₂ COOH	c) X=CH ₂ Py		
19.6(3)	20.4(3)	16.7(3)	18.2(2)	19.6(3)

The work was supported by RFBR project 13-03-01304

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ РАДИОТЕРАПИИ

В.Р. Дуфлот, Н.М. Больбит, Т.В. Алтынникова

Филиал АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», г. Обнинск, e-mail: fci@karpoviprc.ru

Разрабатываемые нами термоколлапсирующие РФП представляют собой отечественный инновационный продукт, который позволит закрыть брешь в сфере медицинских услуг для значительной доли онкологических больных. Преимущества термоколлапсирующих РФП - они нетоксичны, стерилизуемы, просты в изготовлении, применимы для широкого круга изотопов, могут служить альфа- и бета-эмиттерами, наконец, они дешевы. Полимерный сгусток рассасывается с помощью холодных компрессов.

Принцип действия таких РФП основан на использовании в качестве носителя радионуклидов термочувствительного полимера поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА), водные растворы которого обладают термотропным фазовым переходом вблизи физиологических температур. В состав макромолекул на стадии синтеза вводятся линкеры – аминокислоты, через которые в результате реакции этерификации с полимерной цепью химически связываются молекулы хелатирующего агента – диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПА). Трехвалентные радиоактивные катионы $^{153}\text{Sm}^{3+}$ благодаря реакции “мечения” захватываются “клещами” ДТПА с образованием прочных комплексов. Введенный в окрестность солидной опухоли или туморально водный раствор синтезированного таким образом РФП по достижении температуры человеческого тела превращается в плотный полимерный сгусток, обеспечивающий резкую утрату трансляционной подвижности макромолекул ПНИПА и связанных с ними радионуклидов по отношению к кровотоку, благодаря чему формируются источники локального терапевтического облучения.

В результате проведенных работ синтезированы полимерные носители с различными молекулярными массами ($10^4 - 10^5$ D) и содержанием линкерных звеньев (0.5 – 5 мол. %), на основе которых получены препараты с радиоактивностью 10 - 100 мБк/мл, радиохимической чистотой свыше 95 % и термостабильностью более трех суток при 37°C. Растворы РФП обладают низкой вязкостью (20 – 50 мПа·с) при комнатной температуре, приемлемой для забора медицинским шприцом со стандартной иглой, а при 37°C претерпевают превращение в термоупругий гель с эффективным модулем упругости $10^4 - 10^5$ Па. На очереди – доклинические испытания.

Основная область применения – эндорадиотерапия солидных опухолей, или мишеная терапия раковых клеток щитовидной железы, простаты, злокачественных лимфом. Возможные дополнительные области применения непременно следует предполагать при расширении номенклатуры термоколлапсирующих РФП за счет замены радионуклидов, например, ^{153}Sm на ^{90}Y или ^{188}Re .

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ^{99m}Tc

А.Я. Марук, Г.Е. Кодина, А.С. Самойлов, В.В. Уйба

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, amaruk@list.ru

В настоящее время радионуклидом выбора для синтеза радиофармпрепаратов (РФП) во всем мире является ^{99m}Tc , обладающий оптимальными ядерно-физическими характеристиками и высокой доступностью.

В мировую и отечественную практику уже прочно вошел ряд диагностических препаратов на основе комплексов ^{99m}Tc с различными органическими лигандами, такими как меркаптоацетилтриглицин, 2-метоксиизобутилонитрил, гексаметилпропиленаминоксим и другими. Эти соединения, во-первых, обладают способностью образовывать прочные комплексы с восстановленным технецием, а во-вторых, имеют тропность к определенным органам и тканям, что позволяет визуализировать такие процессы как функция почек, перфузия миокарда и мозга и другие. Еще один подход состоит в синтезе коллоидных растворов с использованием различных носителей (например, микросфер альбумина), также позволяющих визуализировать функции некоторых органов, таких как печень.

На сегодняшний день наиболее перспективным в радионуклидной диагностике и терапии считается использование меченых пептидных молекул, обладающих повышенной специфичностью к рецепторам на поверхности различных тканей. Особый интерес вызывают молекулы, специфичные к рецепторам, в большом количестве экспрессирующимся на поверхности злокачественных новообразований. Среди этих биомолекул стоит назвать октреотид, бомбезин, пептиды, содержащие последовательность Arg-Gly-Asp (RGD-пептиды), а также многие другие. Именно на способе введения ^{99m}Tc в такие молекулы сейчас сосредоточено большинство исследований во всем мире.

В силу особенностей химических свойств ^{99m}Tc , введение данного радионуклида в биомолекулу, с одной стороны, наиболее химически сложно, а с другой – более вариантивно. Для введения ^{99m}Tc в биомолекулу используется несколько подходов, один из которых связан с применением так называемых бифункциональных хелатирующих агентов. Эти соединения способны как связывать ^{99m}Tc , так и присоединяться к биомолекулам. В настоящее время наибольшей перспективностью, по мнению многих исследователей, сегодня обладает хелатирующий агент на основе гидразин-никотиновой кислоты.

РАДИОИЗОТОПНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ ПРОИЗВОДСТВА АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» для ДИАГНОСТИКИ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Д.В. Степченков, С.Н. Егорцев, А.А. Кузнецов, Н.А. Нерозин, А.А. Семенова, Е.В. Сулим

*АО «Государственный научный центр Российской Федерации –
Физико-энергетический институт» имени А.И. Лейпунского,
г. Обнинск, Россия, dvstep@ippe.ru*

В докладе представлены результаты научной и производственной деятельности АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» в области производства высокотехнологической продукции для ядерной медицины, в частности, производства генераторов короткоживущих изотопов технеция-99m ($T_{1/2} = 6,0$ ч) и рения-188 ($T_{1/2} = 16,9$ ч). Рассмотрены конструктивные и технологические особенности генераторов, пути повышения качества выпускаемой АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» радиоизотопной продукции. Основным преимуществом разработанных конструкций генераторов является получение элюата высокого качества по содержанию химических и радионуклидных примесей, удобство и радиационная безопасность при эксплуатации.

Элюат из генератора технеция-99m используется в медицине для внутривенного введения в организм человека как готовый лекарственный препарат, а также для приготовления различных радиофармпрепаратов на основе наборов соответствующих реагентов. В клиниках России более 10 000 диагностических процедур выполняется ежегодно с использованием генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ типа ГТ-2м, который серийно производится в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» с 1989 года.

Препараты на основе рения-188 применяют в радионуклидной диагностике новообразований скелета, метастазов опухолей различной локализации в кости, воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также в **радионуклидной терапии** костных метастазов, в **ревматологии**. В АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» создано производство первых российских генераторов радионуклида рения-188 торговой марки ГРЕН-1. Начиная с 2001 года в различные медицинские и научно-исследовательские учреждения России, Голландии, Италии и Германии поставлено более 50 генераторов рения-188. С целью повышения объемной активности раствора перрената натрия до 300 МКи/мл разработан способ получения генераторного радионуклида рения-188 путем фракционного элюирования, что является весьма перспективным для коммерциализации разработанной технологии и позволит расширить номенклатуру синтезируемых радиофармпрепаратов, повысить эффективность лечения социально значимых заболеваний, снизить стоимость приготовления РФП.

В настоящее время в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» проводится комплекс работ по модернизации производства выпускаемой медицинской продукции в соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», а также разработка технологии производства перспективной продукции на основе радионуклида стронция-82.

Список литературы

1. Патент РФ на изобретение № 2153357. «Генератор для получения стерильного радиопрепарата технеция-99m и способ его приготовления». Басманов В.В., Соколов А.Б., Семенова А.А., Нестеров Б.В., Степченков Д.В. и др. 2000 г.
2. Патент РФ на изобретение № 2481660. «Способ получения генераторного радионуклида рений-188». Баранов Н.Г., Степченков Д.В., Нерозин Н.А., Сулим Е.В., Минко Ю.В., Семенова А.А. 2011 г.

МОДУЛЬ СИНТЕЗА ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ ^{68}Ga

Д.С. Сысоев, В.В. Зайцев, Н.С. Алексеев, С.В. Шатик

*Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий, 1
97758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Россия,
e-mail: dssysoev@mail.ru*

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенные медленно растущие опухоли, характеризуются низкой скоростью метаболизма и, соответственно, низким потреблением глюкозы, делающим ^{18}F -FDG неэффективным. Открытие в опухолевых клетках рецепторов, способных взаимодействовать с природными пептидами, обусловило появление нового класса радиофармпрепаратов (РФП) – меченых пептидов. Было обнаружено, что применение ^{68}Ga -DOTA-TATE гораздо более информативно для оценки хорошо дифференцированных НЭО, чем ^{18}F -FDG. В настоящее время наиболее часто используемыми пептидами являются ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC, так как мечение пептидов ^{68}Ga приводит к лучшим биологическим результатам, чем для тех же пептидов, меченных ^{111}In , ^{177}Lu , ^{90}Y .

В РНЦРХТ была разработана, испытана и введена в медицинскую практику действующая модель модуля синтеза пептидов, меченных ^{68}Ga .

Прибор построен на основе «открытой платформы» (ближайшие аналоги – модули синтеза General Electric серии Tracerlab) с использованием стандартных клапанов Burkert 0127, позволяющей вносить изменения в технологическую схему прибора и выполнять не только рутинные, но и исследовательские синтезы РФП.

Прибор обладает встроенным шприцевым насосом для элюирования $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератора и проточным датчиком радиоактивности.

Прибор управляется при помощи гибкого и многофункционального программного обеспечения, обеспечивающего работу в автоматическом (по таймлистам) и ручном режимах, возможность редактирования таймлистов и документирование процессов. Разработаны таймлисты для синтеза ^{68}Ga -DOTA-TOC и ^{68}Ga -DOTA-TATE, а также для очистки прибора.

Устройство прошло клиническую апробацию в РНЦРХТ в течение года непрерывной работы (более 40 синтезов). Время синтеза 14 минут, технологический выход 50% (с коррекцией на распад), РХЧ 95%, РНЧ более 99.9%. Получаемый препарат стрелен и апиногенен.

ЦИКЛОТРОННЫЙ ЦЕНТР ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ ФГАОУ ВПО “УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА (УрФУ)”, г. ЕКАТЕРИНБУРГ

С.И. Бажуков¹, В.Ю. Иванов¹, Е.А. Копелян¹, Л.А. Лагутина², А.В. Хмелев²

1. УрФУ, г. Екатеринбург, s.i.bazhukov@urfu.ru.

2. Интер-Медико ГмбХ, представительство в РФ, г. Москва, l.lagutina@inter-medico.de

Циклотронный центр ядерной медицины (ЦЦЯМ) создается для радионуклидного и радиофармацевтического обеспечения отделений радионуклидной диагностики (РНД) Свердловской области в целях удовлетворения острой потребности ее населения в клинично-диагностических исследованиях, в т.ч. новым методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Для проведения РНД в регионе с населением 4,3 миллиона человек сегодня используются лишь три сканера, радиофармпрепараты (РФП) для которых на месте не производятся, а метод ПЭТ не представлен вовсе. Объект ЦЦЯМ создается в соответствии с концепцией развития ядерной медицины в Уральском федеральном округе и размещается на базе реконструируемого ускорительного комплекса Физико-технологического института УрФУ. Циклотронное производство в этом центре на регулярной основе гамма- и позитронно-излучающих радионуклидов (РН) и меченных ими РФП нацелено на инициирование оснащения региональных клиник сканерами для РНД и удовлетворение их нужд в РФП. Наряду с обеспечением заявленных производственных мощностей по производству РН и РФП, Центр призван решать задачи научного и кадрового сопровождения отрасли. Учебно-научный инновационный центр ядерной медицины такого масштаба в ВУЗах России создается впервые.

Оснащение строящегося в настоящее время ЦЦЯМ основным оборудованием осуществляется в два этапа. На 1-ом этапе вводится в эксплуатацию циклотрон (энергия 18-24 МэВ) с жидкостной (H_2^{18}O) и газовой (^{124}Xe) мишенями и оборудование синтеза и фасовки РФП на основе ^{18}F (^{18}F -ФДГ) и ^{123}I (^{123}I -NaI). На 2-ом этапе планируется освоение технологий синтеза и фасовки РФП на основе ^{123}I (^{123}I -МИБГ), изготовления и химической обработки облученных твердотельных мишеней для производства активных фармацевтических субстанций (АФС) для РФП на основе ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, радионуклида ^{68}Ge для генератора ^{68}Ge - ^{68}Ga , а также экспериментальных радионуклидов ^{89}Zr , ^{67}Ga , ^{64}Cu , ^{124}I . На этом этапе будет проводиться разработка и использование мишеней станций высокого тока (до 300 мкА) для наработки ^{68}Ge , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с системой загрузки и выгрузки твердотельной мишени в приемную защитную камеру по пневмопочте для последующего растворения и извлечения из нее целевого РН. Для проведения учебно-исследовательских работ с экспериментальными РН оборудуется специальная радиохимическая лаборатория.

Производство и контроль качества РФП на основе ^{18}F , ^{123}I , а также АФС на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In реализуется в соответствии с требованиями GMP, оснащено соответствующим оборудованием и подлежит запланированной валидации. Частота синтезов РФП составляет 4-10 раз в неделю с максимальной активностью на выходе из модуля 285 ГБк (^{18}F -ФДГ) и 30 ГБк (^{123}I -NaI). В ЦЦЯМ всего при двухсменном режиме работы планируется задействовать около 50 человек основного и технического персонала.

ТЕСТИРОВАНИЕ ЦИКЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{68}Ga

Г.С. Цебрикова¹, В.Е. Баулин^{1,2}, И.П. Калашникова^{1,2}, В.В. Рагулин², А.Я. Марук³,
О.Е. Клементьева³, Г.Е. Кодина³, А.Ю. Цивадзе¹

¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия

²Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

³ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
tsebrikova@yandex.ru

Разработке радиофармпрепаратов на основе ^{68}Ga уделяется всё больше внимания в ядерной медицине. Поэтому поиск новых синтетически доступных органических лигандов для быстрого и эффективного связывания ^{68}Ga в водных средах является актуальной задачей. Цикленсодержащие фосфоновые кислоты традиционно рассматриваются как перспективные компоненты радиофармпрепаратов для визуализации костных тканей. В настоящей работе усовершенствованы известные и разработаны новые синтетические подходы к получению соединений **1-4** (рис. 1): **1** – H_8DOTMP , **2** – H_8DOTER , **3** – H_8DOTPP , **4** – $\text{H}_8\text{DOZMPMPy}$. Методом ЯМР ^1H , ^{31}P и

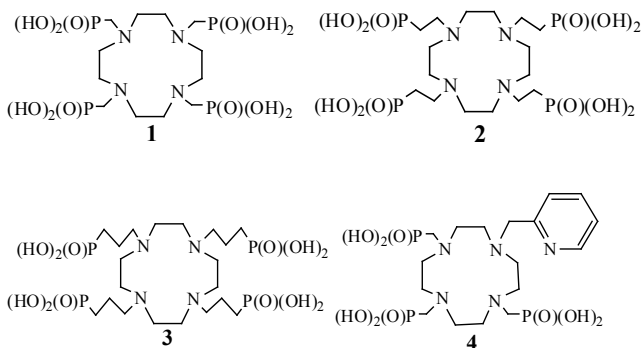


Рис. 1. Синтезированные лиганды

^{13}C доказано быстрое (менее, чем 5 минут) и эффективное связывание стабильного катиона Ga^{3+} в воде с практическим количественным выходом соединениями **1-4**. Особенности взаимодействия ^{68}Ga с полученными лигандами изучены и методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на целлюлозе с применением в качестве элюента смеси вода:этанол:пиридин 4:2:1. Найдено, что температура (20-95°C) и время реакции (15-45 мин) практически не влияют на выход меченных ^{68}Ga комплексов. Оптимальный pH 4±0.5. Концентрации **1-4** в реакционной смеси, позволяющие получить величину радиохимической частоты >90%, составляют 1 мг/мл для **1** и **4**, 2 мг/мл для **2** и **3**. Биологическое поведение препаратов изучали на белых беспородных мышях

с костными мозолями на месте переломов. Препарат $^{68}\text{Ga-DOТMP}$ достаточно остеотропен (SUV в нормальных костных тканях = 0.6 ± 0.2 г/мл, 90 мин после введения препарата). Причем накопление в месте перелома значительно превышает накопление в нормальных тканях (SUV = 1 ± 0.2 г/мл). Однако накопление $^{68}\text{Ga-DOТMP}$ в тканях печени (SUV = 1 ± 0.2 г/мл) и крови также высокое. Препарат $^{68}\text{Ga-DOЗМРMPy}$ демонстрирует ещё более остеотропное поведение - величина SUV в нормальных костных тканях составляет 1.5 ± 0.2 г/мл, 60 мин после введения, а SUV в месте перелома – 4.3 ± 0.9 г/мл. При этом накопление в крови также высокое, а в печени – значительно ниже, чем у $^{68}\text{Ga-DOТMP}$ (SUV < 0.4 г/мл).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-00100_a).

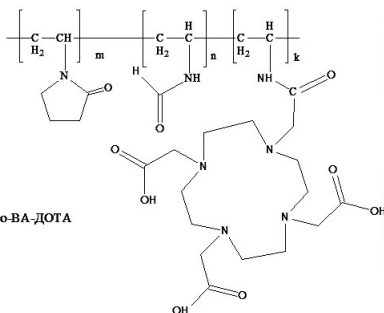
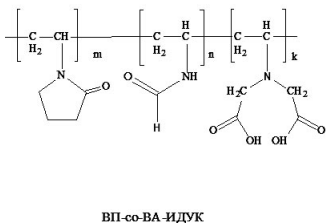
СОПОЛИМЕРЫ КЛАССА N-ВИНИЛАМИДОВ, МЕЧЕННЫЕ ГАЛЛИЕМ-68, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Горшков Н. И., Шатик С. В., Токарев А. В., Мурко А. Ю., Гаврилова И. И., Красиков В. Д., Панарин Е. Ф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук (ИВС РАН), 199004 Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., 31. E-mail: ngorshkov@mail.ru

Введение радиоактивных изотопов в состав биологически активных синтетических полимеров позволяет направленно конструировать макромолекулярные радиофармацевтические препараты с заданной молекулярной массой и структурными характеристиками.

В работе поставлена задача введения радиоактивного изотопа галлий-68, широко принятым в клинической практике позитрон-эмиттером, в состав БАСП – сополимеров N-винилпирролидона с винилформамидом (ВП-со-ВФА) и привитым бифункциональным хелатором (БФХ) с молекулярными массами 40-70 кДа.



Для «холодных» металл-полимерных комплексов ВП-со-ВА-ИДУК-Ga обнаружено значительное уменьшение гидродинамического радиуса конъюгатов, что говорит об образовании молекулярного клубка, сшитого фрагментом Ga(ИДУК)₂. При проведении радиохимического синтеза выход препаратов составил 70 - 80%, что потребовало дополнительной очистки на гель-фильтрационных картриджах.

Изучено биораспределения полученных препаратов в организме лабораторных животных и показан достаточно быстрый клиренс из кровотока и аккумуляция активности в печени и почках.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ [¹⁸F] ФЛЮМАЗЕНИЛА, РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОЗГА МЕТОДОМ ПЭТ

Н.А. Гомзина, Д.Д. Ваулина, М. Насирзаде, О.Ф. Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им.
Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург, gomzina@ihb.spb.ru

Развитие метода ПЭТ существенно расширило возможности исследования нейрo-химических процессов с участием рецепторов и нейротрансмиттеров как в норме, так и при различных патологиях. Наиболее изученными являются центральные бензo-диазепиновые рецепторы (цБЗР), для определения их плотности в ПЭТ используют 8-фтор-имидазo[1,5-a] [1,4]бензoдиазепин-3-карбоксил этиловый эфир или флюмазенил, меченный фтором-18, ([¹⁸F]ФМЗ), обладающий высокой аффинностью к цБЗР (K_d<5нМ). Препарат получают нуклеофильным замещением нитрогруппы в молекуле предшественника на [¹⁸F]фторид в условиях межфазового катализа. Диагностическая значимость ПЭТ исследований с [¹⁸F]ФМЗ у пациентов с генерализованными и парциальными формами эпилепсии, нейродегенеративными заболеваниями и рассеянным склерозом намного выше значимости других видов нейровизуализационных исследований, однако широкому использованию препарата препятствуют невысокий выход реакции радиофторирования и трудоемкий, сопряженный с большими потерями активности, процесс выделения продукта из реакционной смеси. При введении препарата в клиническую практику ИМЧ РАН основными подходами при разработке эффективного метода синтеза и очистки [¹⁸F]ФМЗ были: а) оптимизация существующего метода получения [¹⁸F]ФМЗ; в) модификация реакции радиофторирования (использование предшественника с более нуклеофугной группой (триметиламмониевой), более эффективного межфазового катализатора, (криптофикас 2.2.2.ВВ)); с) замена используемого для выделения и очистки продукта метода препаративной ВЭЖХ на экспресс-метод твердофазной экстракции (ТФЭ) на картриджах и микроколонках. Проблема заключалась в разделении продукта и предшественника (нитромазенила), имеющих близкие физико-химические свойства и сродство к цБЗР. Был разработан метод фракционного элюирования водно-этанольными растворами (20-35 %) продукта, сорбированного на обращенно-фазном картридже (HLB 6сс, Waters). Фракцию продукта (35%) удалось очистить от радиоактивных и химических примесей, но ее активность составляла только треть от всей активности полученного радиофторирования [¹⁸F]ФМЗ. Для уменьшения потерь препарата использовали метод дериватизации: сразу после реакции оставшийся нитромазенил разлагали метоксидом калия. В результате более 80 % [¹⁸F]ФМЗ из реакционной смеси было переведено в инъекционную форму. Время синтеза сократилось почти в 2 раза по сравнению с использованием традиционного метода очистки ВЭЖХ, продукт был получен с высокой радиохимической (97%) и химической (< 1мкг нитромазенила) чистотой. Этот подход был положен в основу автоматизированного метода получения [¹⁸F]ФМЗ для использования его в качестве рецепторного лиганда для изучения механизмов развития заболеваний психоневрологического профиля и в клинической диагностике. Весь процесс синтеза и очистки был выполнен на модифицированном модуле синтеза GE Healthcare *Tracerlab FXN Pro*.

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ЦИКЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

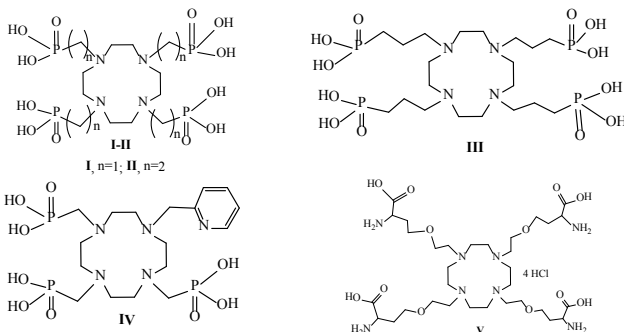
В.Е. Баулин¹, Г.С. Цебрикова², И.П. Калашникова^{1,2}, В.В. Рагулин¹, А.Ю. Цивадзе²

¹Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия
mager1988@gmail.com

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия

Цикленсодержащие фосфоновые кислоты **I-IV** рассматриваются как весьма перспективные соединения для применения в качестве компонентов радиофармпрепаратов (РФП). Многие соединения этого класса описаны в литературе, однако методы их синтеза несовершенны, подробное описание процедур их получения и выделения, как правило, не приводятся, что затрудняет наработку опытных образцов даже известных соединений для проведения исследований в опытах «in vivo». Предполагается, что цикленовый и два фосфоновых фрагмента этих соединений осуществляют эффективное связывание радионуклида, а оставшиеся фосфоновые фрагменты обеспечивают растворимость образующегося комплекса в физиологических средах и «адресную» доставку к костным тканям. Кроме того, тетраалкилфосфоновое производное циклена **III**, содержащее в молекуле ω-аминоалкилфосфорильные группы, можно рассматривать как фосфорильный изостер ω-аминокарбоновых кислот, среди которых наиболее известной является γ-аминомасляная кислота (ГАМК), что позволяет предположить накопление меченых радионуклидами комплексов **III** на ГАМК_B-рецепторах центральной нервной системы.

В настоящей работе оптимизированы известные (с точки зрения используемых оснований и растворителя, температуры, времени процесса) и разработаны новые методы получения соединений **I-IV** алкилированием циклена или его гидрохлорида соответствующими O,O'-диэтил-ω-бромалкилфосфонатами или O,O'-диэтил-винилфосфонатом. Разработанные методы позволили синтезировать и не описанный в литературе циклен **V**, содержащий эфирный фрагмент и аминокислотную функцию в качестве «векторного» заместителя.



Структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР спектров на ядрах ¹H, ¹³C и ³¹P.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-00100_a).

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ^{68}Ga С ПЕПТИДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ RGD-АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ

В.Б. Бубенщиков, А.Я. Марук, А.Б. Брускин

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, bubenschikov2011@yandex.ru

Линейные и циклические пептиды, содержащие в своей структуре последовательность аминокислот Arg-Gly-Asp (RGD-пептиды) известны как перспективные агенты для визуализации и терапии ангиогенеза.

Катион $^{68}\text{Ga}^{3+}$ может формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами, однако специфичные к рецепторам биомолекулы (пептиды) не способны образовывать достаточно прочные связи с металлами. Поэтому молекулы пептида модифицируются посредством введения дополнительной хелатирующей группы для связывания радионуклида.

Результаты настоящей работы подтвердили важность использования хелатирующих агентов (ХА) для реакции комплексообразования с $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Для пептидов, не содержащих ХА, максимальный радиохимический выход составил 60 %.

Использование пептидов, содержащих различные ХА, позволило получить значительно больший выход комплексообразования. В данной работе нами были рассмотрены три хелатирующие группы: DTPA, DOTA и NOGADA. Были найдены оптимальные условия для образования комплексов RGD-пептидов с ^{68}Ga :

- DTPA-RGD – pH 4,5-6,4; 25 °С; время реакции 15 минут;
- DOTA-RGD – pH 2,0-6,0; 95 °С; время реакции 15 минут;
- NOGADA-RGD – pH 1,5-6,0; 95 °С; время реакции 15 минут.

По нашим данным, NOGADA обеспечивает высокую эффективность меченя в наиболее широком диапазоне условий проведения реакции.

Меченые соединения являются стабильными в реакционной смеси, а также в сыворотке крови, по меньшей мере, в течение 4 ч.

Исследования ^{68}Ga -RGD-пептидов будут продолжены, что впоследствии обеспечит возможность создания новых препаратов для радионуклидной диагностики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В АО «ГНЦ НИИАР»

Р.А. Кузнецов, В.А. Тарасов, Е.Г. Романов, П.С. Буткалюк, И.Л. Буткалюк

АО «ГНЦ НИИАР»

Российская Федерация, Ульяновская область, Димитровград-10, orip@niiar.ru

Радионуклидная терапия с использованием короткоживущих альфа-эмиттеров, таких как ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{212}Pb и ^{212}Bi и других, рассматривается как один из перспективных методов лечения рассеянных и метастазирующих онкологических заболеваний. Несмотря на доказанную эффективность радиофармпрепаратов на основе альфа-эмиттеров, в медицинском сообществе существуют опасения, что этот вид терапии будет иметь ограниченное применение из-за низкой доступности соответствующих радионуклидов, в частности, ^{213}Bi и его материнского радионуклида ^{225}Ac . В настоящее время в ОАО «ГНЦ НИИАР» ведутся работы по созданию производства короткоживущих альфа-эмиттеров медицинского назначения.

Суть способа заключается в облучении граммовых количеств ^{226}Ra в высокопоточном реакторе СМ для накопления ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th , которые используются в качестве материнских изотопов в изотопных генераторах короткоживущих альфа-эмиттеров. Одним из возможных источников радия для реализации проекта являются радий-содержащие источники ионизирующего излучения и радона. Большинство таких источников было изготовлено в середине XX века, а в настоящее время гарантийный срок их эксплуатации истек и они подлежат утилизации как высокоактивные отходы. Для облучения в реакторе используется радий-свинцовая композиция, содержащая оксид свинца в качестве разбавителя (для уменьшения эффекта самоэкранирования ядер ^{226}Ra).

Самым ценным продуктом активации ^{226}Ra является ^{229}Th , используемый для получения ^{225}Ac и ^{213}Bi . Проведенные расчеты показали нецелесообразность облучения ^{226}Ra непосредственно до максимального выхода ^{229}Th . Длительное облучение граммовых количеств радия до больших значений флюенса нейтронов затруднено вследствие значительного тепло- и газовыделения в реакторных мишенях. Вместо этого, планируется использовать двухстадийную схему облучения радия. На первой стадии проводится облучение ^{226}Ra до максимального выхода ^{227}Ac . Облученные мишени растворяют в азотной кислоте в присутствии нитрита натрия. Из полученного раствора проводится осаждение нитратов радия и свинца, используемых для повторного изготовления радий-свинцовых мишеней. Разделение нитратов актиния и тория производится методом анионообменной хроматографии. Образующаяся при этом смесь изотопов тория содержит в основном ^{228}Th и пригодна для генерирования ^{224}Ra и ^{212}Pb . Для дополнительной очистки актиния используется метод экстракционной хроматографии на колонке с сорбентом Ln-Resin. Выделенный ^{227}Ac используется как для создания генераторов ^{223}Ra , так и в качестве сырья для второй стадии процесса, которая заключается в облучении $^{227}\text{Ac}_2\text{O}_3$ до получения смеси изотопов тория с соотношением масс $^{229}\text{Th} : ^{228}\text{Th} = 2 : 1$. Такая смесь изотопов актиния пригодна для генерации ^{225}Ac .

НОВЫЙ АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА [¹⁸F]ФЛЮМАЗЕНИЛА, ПЭТ РАДИОЛИГАНДА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Д.Д. Ваулина, М. Насирзадех, О.Ф. Кузнецова, Н.А. Гомзина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им.
Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург, vaulina@ihb.spb.ru

Центральные бензодиазепиновые рецепторы (цБЗР) входят в состав ГАМКэргической системы, осуществляющей работу важнейшего нейромедиатора ЦНС - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Уменьшение плотности цБЗР по сравнению с нормой отмечено при протекании различных нейropsихических заболеваний: эпилепсии, тревожных состояний, деменций и др. Использование в ПЭТ меченного фтором-18 ($T_{1/2} = 109,8$ мин) флюмазенила ([¹⁸F]ФМЗ) позволяет получать количественную информацию о плотности цБЗР для определения точной локализации эпилептического очага, для оценки рецепторного статуса мозга после инсульта или травмы.

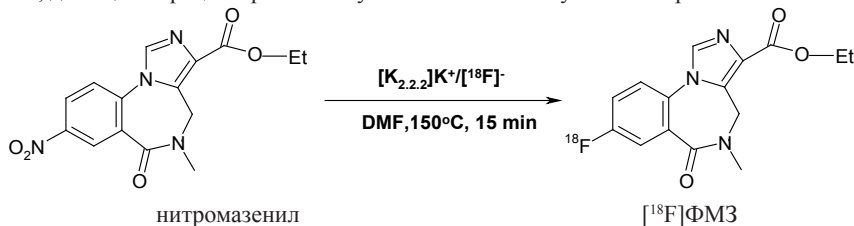


Рис.1. Схема синтеза [¹⁸F]ФМЗ

[¹⁸F]ФМЗ получают путем нуклеофильного замещения нитрогруппы на [¹⁸F]фторид в молекуле нитромазенила, *рис. 1*, [1]. Используемый в настоящее время метод выделения продукта из реакционной смеси и дальнейшей его очистки комбинированием препаративной ВЭЖХ и твердофазной экстракции (ТФЭ) является длительным (80-90 мин) и трудоемким процессом. Он препятствует широкому использованию препарата в клинической практике. В данной работе предложен новый метод получения [¹⁸F]ФМЗ в автоматизированной системе синтеза радиофармпрепаратов на основе нуклеофильного радиофторирования GE Healthcare *Tracerlab FX N Pro*. Модуль был адаптирован под новую программу синтеза, включающую 6 этапов. 1. Образование комплекса межфазного катализатора (криптофикс 2.2.2) с радионуклидом ¹⁸F, полученным по реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F в циклотроне. 2. Реакция получения [¹⁸F]ФМЗ, *рис. 1*. 3. Разложение метоксидом калия оставшегося предшественника (1-2 мг), т.к. последний может конкурировать с [¹⁸F]ФМЗ при связывании с цБЗР. 4. Выделение [¹⁸F]ФМЗ из реакционной смеси на обращенно-фазном картридже (HLB 3cc, Waters). 5. Финальная очистка [¹⁸F]ФМЗ на картридже (tC18 light, Waters) с элюированием 15% водно-этанольным раствором. 6. Разбавление инъекционным буфером и стерилизация препарата. В результате [¹⁸F]ФМЗ был получен за 60 мин с радиохимической чистотой > 95% и содержанием нитромазенила <1 мкг/мл. Новый автоматизированный метод получения [¹⁸F]ФМЗ с очисткой на коммерчески доступных картриджах вместо препаративной ВЭЖХ позволит широко использовать этот рецепторный лиганд в клинической практике.

[1] Ryzhikov N.N., *Nucl Med and Biol.*, 2005:32, 109-116

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ ОРГАНИЗАЦИЙ КАЛУЖСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА В ОБЛАСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИКИ

Н.Г. Айрапетова¹, О.П. Власова^{1,2}, В.Р. Дуфлот³, Г.Е.Кодина⁴, Н.А. Нерозин²,
В.М. Петриев⁵, П.Н. Мартынов², В.Г. Скворцов⁵,
С.В. Хамьянов², В.В. Шаповалов²,
С.В. Шкавров¹, Н.Б. Эпштейн¹

¹ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Россия, nbepshtejn@mephi.ru

²АО «ГНЦ РФ–ФЭИ, г. Обнинск, Россия, ovlasova@ippe.ru

³АО НИФХИ имени Л.Я. Карпова, филиал, г. Обнинск, Россия, duflot@mail.ru

⁴ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, ekodina@mail.ru

⁵МРНЦ имени А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия, petriev@mrrc.obninsk.ru

В докладе представлен обзор деятельности научных, производственных и образовательных организаций, входящих в Калужский фармацевтический кластер в области разработки новой радиофармацевтической продукции для ядерной медицины.

Среди наиболее перспективных разработок можно отметить следующие:

- набор реагентов и РФП для радионуклидной вертебропластики опухолевых новообразований в позвонках на основе костного цемента;
- лиофилизаты и РФП для радиоэмболизации печеночной артерии на основе микросфер альбумина размером 25-40 мкм и процедур радиосиновектомии на основе микросфер альбумина размером 10-20 мкм;
- лиофилизаты для диагностики и терапии метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена.

Разработкой радиофармпрепарата на основе костного цемента занимаются 3 организации: АО «ГНЦ РФ–ФЭИ, АО НИФХИ им. Л.Я. Карпова и ИАТЭ НИЯУ МИФИ. Уже проведены предварительные расчеты по выбору наиболее оптимальных, для такой процедуры, радионуклидов (рений-188, иттрий-90 и самарий-153). Для одного из радиоизотопов (самарий-153) проведены исследования на прочность связывания его с костным цементом. Проведены эксперименты по получению выбранных радионуклидов требуемой высокой чистоты и удельной активности.

Разработкой радиофармпрепаратов на основе микросфер альбумина занимаются 2 организации: МРНЦ имени А.Ф. Цыба и АО «ГНЦ РФ–ФЭИ». На данный момент отработана технология получения микросфер альбумина заданного диаметра, технология получения высокочистого иттрия-90 и проведены экспериментальные исследования по связыванию микросфер с радионуклидом.

Разработкой радиофармпрепаратов на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена совместно занимаются 3 организации г. Обнинска, входящие в состав Консорциума: МРНЦ имени А.Ф. Цыба, АО «ГНЦ РФ–ФЭИ» и ИАТЭ НИЯУ МИФИ. На сегодняшний день коллективом ученых проводятся исследования по созданию подобных простат-специфических РФП, способных нести в качестве изотопных меток генераторные изотопы технеций-99m, галлий-68 и рений-188 для ранней ОФЭКТ и ПЭТ диагностики, а также радионуклидной терапии метастатического рака предстательной железы. Следующим этапом планируется проведение доклинических исследований всех разработанных радиофармпрепаратов.

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН- АЛЛИЛАМИН С ReO_4^- И $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

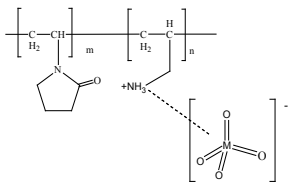
Горшков Н. И.¹, Похвощев Ю. В.¹, Мурко А. Ю.¹, Назарова О. В.¹, Фирсин Н. Г.²,
Красиков В. Д.¹, Панарин Е. Ф.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук (ИВС РАН), 199004 Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., 31. e-mail: ngorshkov@mail.ru

²Открытое акционерное общество «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина», 194021 Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр., 28

Разработка радиофармацевтических препаратов на основе биологически активных молекул, меченых ионами металлов, подразумевает введение в их состав бифункциональных хелаторов, образующих прочные комплексы с металлами.

В работе предлагается оригинальный подход введения радиоактивного металла ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) в состав синтетических биологически активных сополимеров на основе производных N-винилпирролидона, основанный на образовании внешнесферных электростатических связей протонированных amino групп с перметаллат-ионом.



Методом эксклюзионной жидкостной хроматографии изучено взаимодействие «холодного» ReO_4^- с сополимером N-винилпирролидона с аллиламином (ВП-АА) (молекулярная масса ММ = 5.6 -13 кДа) в кислых средах. Координация перренат-иона к сополимеру не влияет на его гидродинамические характеристики. Выход реакции комплексообразования составил 95%. Металл-полимерные комплексы стабильны при физиологических значениях pH раствора в течении нескольких суток. Их константа стабильности достаточно высока - $4.9 \cdot 10^5$.

Синтез комплексов ВП-АА- $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (ММ = 5.6 -150 кДа) проводили в условиях, аналогичных «холодным» аналогам. Степень связывания иона $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ с сополимером превышала 95%. При этом образуется два металл-полимерных продукта в соотношении 5:1, различных по конформационным характеристикам. Полученный препарат стабилен при значениях pH близких к нейтральным.

Работа поддержана грантом РФФИ 15-03-09340.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В ФИЛИАЛЕ АО «НИФХИ ИМ. Л.Я. КАРПОВА»

В.А. Гремячкин, В.Р. Дуфлот, Н.В. Зорина, О.Ю. Кочнов, В.В. Поздеев,
В.И. Степанов

Филиал АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», г. Обнинск, e-mail: fci@karpovipc.ru

Филиал АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» – предприятие Государственной корпорации «Росатом» – основной производитель в РФ радиофармпрепаратов на основе реакторных радионуклидов. Нароботка радионуклидов медицинского назначения, таких как: ^{99}Mo , ^{131}I , ^{153}Sm , осуществляется в каналах ядерного реактора ВВР-ц. Процессы вскрытия мишеней, выделения и очистки целевых радионуклидов медицинского назначения выполняются в 9 горячих камерах, 5 тяжелых химвоксах, оснащенных дистанционными манипуляторами. Мечение органических носителей радионуклидов, таких как *орто*-йодгиппурат натрия, оксабифор натрия, *мета*-йодбензилгуанидин и др., синтезируемых в лабораториях института, также осуществляется в химических боксах.

Предприятие располагает необходимым и полным комплектом лицензий, фарм. статей и регистрационных удостоверений на осуществление деятельности в области радиофармацевтики.

В процессе многолетней работы отлажена логистическая система доставки радиофармпрепаратов и медицинских изделий потребителям по всей территории РФ и зарубежным партнерам. Доставка осуществляется как собственным специализированным автотранспортом, так и авиационным и железнодорожным сообщением.

Основные поставляемые изделия медицинского назначения: генераторы технеция-99m – ГТ-4К, КСУ-3 «ФХИ», ГТ-2М; и радиофармпрепараты – натрия йодид, ^{131}I ; натрия йодид, ^{131}I в изотоническом растворе; натрия *о*-йодгиппурат, ^{131}I ; йодкапс, ^{131}I ; Уреакапс, ^{14}C ; самарий, ^{153}Sm оксабифор; железа сульфат, ^{59}Fe .

Наряду с регулярными еженедельными поставками радиофармпрепаратов предприятие проводит работы по совершенствованию и созданию новых, удовлетворяющих современным требованиям производств, по разработке новых инновационных радиофармпрепаратов и востребованных радионуклидов медицинского назначения.

Завершены работы по созданию цеха зарядки генераторов технеция-99m в соответствии с международными требованиями GMP мощностью 200 генераторов в неделю, состоялся «горячий» пуск. Близки к завершению работы по доклиническим исследованиям терапевтического радиофармпрепарата *мета*-йодбензилгуанидин с ^{131}I . Закончены разработки еще двух инновационных терапевтических РФП на основе ^{153}Sm : «Терморадигель» и «Костный цемент», готовимся к выполнению доклинических исследованиям.

В разных стадиях разработки находятся исследования по выделению из осколков деления ^{235}U ксенона-133, стронция-90 и йода-131.

СОЗДАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА МОЛИБДЕНА-99 В АО «ГНЦ НИИАР»

Р.А.Кузнецов, А.М.Святкин, А.Н.Пахомов, А.Л.Ижutow, А.Л.Петелин,
В.А.Старков, В.В.Пименов, И.В.Целищев

АО «ГНЦ НИИАР», г. Димитровград, orip@niiar.ru

Концепция создания производства Мо-99 на технологической базе АО «ГНЦ НИИАР» была построена на двух основных принципах:

- использование для облучения мишеней двух реакторов бассейнового типа (РБТ-6 и РБТ-10/2),

- создание комплекса переработки облученных мишеней, состоящего из двух независимых установок переработки, содержащих три узла переработки.

Эта концепция обеспечивает возможность организации непрерывного (не менее 50 недель в году) производства Мо-99 с резервированием части производственных мощностей, что позволяет выводить в плановое техническое обслуживание технологическое оборудование и, при необходимости, пиковое увеличение производительности для обеспечения поставок back-up supply.

Основу созданного в АО «ГНЦ НИИАР» производства Мо-99 составляет технология ROMOL-99 (Германия), которая была существенно доработана в процессе ввода оборудования в эксплуатацию. Мишень для облучения в реакторе изготавливается из интерметаллида UAl_x ($x=3-4$) в алюминиевой матрице. Облучение производится в реакторах бассейнового типа РБТ-6 и РБТ-10/2. Технология переработки включает щелочное растворение мишеней, отделение радионуклидов иода, извлечение и предварительную очистку Мо-99 от продуктов деления из кислого раствора на оксиде алюминия, глубокую очистку от примесей на высокоосновном анионите из щелочных растворов.

Первая технологическая установка была изготовлена и смонтирована в декабре 2010 года, ее эксплуатация в режиме отладки осуществлялась в 2011-2012 гг., регулярное производство начато в 2013 году. Вторая очередь технологического оборудования смонтирована в специально возведенном пристрое к действующему зданию в 2012 году, регулярная эксплуатация начата в 2014 году.

В 2013-2014 гг. произведено более 200 партий продукта, направлявшегося для тестирования и регулярных поставок Заказчикам. Качество продукции полностью соответствует требованиям Европейской Фармакопеи:

Химическая форма	$Na_2^{99}MoO_4$, раствор в 0,2 моль/л NaOH
Удельная активность Мо-99	>1000 Ки/г
Объемная активность	> 1 Ки/мл

Содержание радиоактивных примесей, %:

$^{131}I < 5 \cdot 10^{-3}$, $^{103}Ru < 5 \cdot 10^{-3}$, $^{132}Te < 5 \cdot 10^{-3}$, $^{89}Sr < 6 \cdot 10^{-5}$, $^{90}Sr < 1,5 \cdot 10^{-8}$, альфа-излучатели $< 1 \cdot 10^{-7}$

Радиохимическая чистота >95%.

Производство находится в стадии освоения, достигнутая производственная мощность составляет 450-500 Ки/неделя (с калибровкой на 6 день), выход на полную мощность (до 1000 Ки/неделя) планируется в 2015 г.

ПРОИЗВОДСТВО Sr-89 В ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРАХ АО «ГНЦ НИИАР»

Р.А.Кузнецов, В.А.Тарасов, И.Ю.Жемков, Е.Г.Романов, П.С.Буткалюк, П.И.Нечаев

АО «ГНЦ НИИАР, Димитровград, orip@niiar.ru

Представлены различные варианты производства Sr-89 в ядерных реакторах АО «ГНЦ НИИАР» с анализом качества получаемых препаратов, основанные на использовании реактора на быстрых нейтронах БОР-60 и высокопоточного реактора СМ.

Технология производства радионуклида Sr-89, основанная на пороговой реакции $^{89}\text{Y}(n,p)^{89}\text{Sr}$ и позволяющая получать радионуклид квалификации «без носителя», была разработана в АО «ГНЦ НИИАР» более 15 лет назад. Мишенью для облучения служит таблетированный оксид иттрия. Облучение проводится в реакторе БОР-60 в течение 45-60 сут. Выход целевого радионуклида в этом способе составляет около 10 мКи/г оксида иттрия, поэтому для получения коммерчески значимых количеств Sr-89 необходимо облучать большую массу стартового материала (до 5-7 кг). Основу технологии переработки облученных мишеней составляет селективная сорбция стронция на сорбенте Sr.spec resin (EiChrom, USA или TRISKEM, Франция). При этом матричный компонент (иттрий) используется в качестве высаливающего агента, существенно увеличивающего эффективность извлечения стронция из азотнокислых растворов, что позволяет применять данную технологию для переработки килограммовых количеств материала. Окончательная очистка препарата и перевод в солянокислую форму осуществляется методом ионного обмена.

Получаемый препарат Sr-89 имеет следующие характеристики:

Удельная активность	не менее 1500 Ки/г
Относительная активность ^{90}Sr	(0,5-1) $\cdot 10^{-4}\%$
Относительная активность ^{85}Sr	не более 0.01%
Относительная активность гамма-излучающих примесных радионуклидов	не более 0,05%.

Технология успешно применялась более 10 лет. Объем производства достигал 40-50 Ки/год. В настоящее время облучательный ресурс реактора БОР-60 переориентируется на решение задач ядерной энергетики, в частности, на испытания материалов и топлива для новых типов реакторов, и этот реактор малодоступен для наработки радионуклидов. Поэтому в АО «ГНЦ НИИАР» в 2013 г. было начато создание технологии получения Sr-89 по реакции $^{88}\text{Sr}(n,\gamma)^{89}\text{Sr}$ с использованием высокопоточного реактора СМ, обеспечивающего плотность потока тепловых нейтронов в позиции облучения более $1.5 \cdot 10^{15} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$. Стартовый материал – карбонат изотопно-обогащенного стронция-88 (обогащение не менее 98%). Облучение проводится в течение одной реакторной кампании (21 день). Выход (удельная активность) на момент окончания облучения ^{89}Sr достигает 0,4-0,5 Ки/г. Технология переработки облученных мишеней включает растворение карбоната стронция в азотной кислоте, кристаллизацию нитрата стронция, растворение нитрата и осаждение карбоната стронция с последующей конверсией его в хлорид.

1. Innovative developments in the radiopharmaceutical field of products,
active pharmaceutical ingredients for the RPs and related equipment
-

Удельная активность	не менее 400 мКи/г
Относительная активность ^{90}Sr	$(1-2) \cdot 10^{-4}\%$
Относительная активность ^{85}Sr	не более 0.01%
Относительная активность гамма-излучающих примесных радионуклидов	не более 0,05%.
Производительность созданного технологического процесса	полностью обеспечивает потребности медицинских учреждений России в радионуклиде стронций-89

ПОЛУЧЕНИЕ ЛЮТЕЦИЯ-177 ОБЛУЧЕНИЕМ ИЗОТОПНО-ОБОГАЩЕННОГО ИТТЕРБИЯ-176

Тарасов В.А., Андреев О.И., Романов Е. Г., Кузнецов Р.А.

АО «ГНЦ НИИАР, Димитровград, orip@niiar.ru

Облучение изотопно-чистого Yb-176, не содержащего примеси изотопа Yb-174 и примеси лютеция, обеспечивает наработку ^{177}Lu с удельной активностью, равной теоретическому значению ($\sim 110\ 000$ Ки/г). В этом случае выход лютеция-177 зависит только от плотности потока нейтронов и продолжительности облучения. При практически значимой продолжительности облучения (до 40-50 дней) зависимость выхода ^{177}Lu (Ки/на грамм стартового ^{176}Yb) от времени облучения не имеет ярко выраженного максимума для различных значений плотности потока тепловых нейтронов («выгорание» отсутствует). Это позволяет варьировать время облучения в широких пределах, практически не теряя в величине выхода ^{177}Lu . При этом плотность потока нейтронов определяет выход ^{177}Lu , но не его удельную активность, которая всегда близка к теоретическому значению. Это позволяет организовать производство ^{177}Lu в любых реакторах – в том числе – низко- и среднетеплотных. Выход ^{177}Lu в высокопоточном реакторе СМ достигает 450-500 Ки/г, в среднетеплотных реакторах с плотностью потока тепловых нейтронов $5 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ – 120-130 Ки/г. После выделения ^{177}Lu стартовый ^{176}Yb может быть направлен на повторное облучение. Это существенно повышает эффективность использования дорогостоящего стартового материала.

Удельная активность ^{177}Lu при использовании непрямого способа производства зависит от содержания примеси лютеция в стартовом материале. При облучении в потоке нейтронов с высокой плотностью ($\Phi = 2 \times 10^{15} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$) из грамма стартового материала образуется лишь $\sim 4,8$ мг ^{177}Lu (0,48 масс.%). Очевидно, что присутствие в стартовом ^{176}Yb примеси изотопов лютеция на уровне даже нескольких десятых масс.% приведет к заметному снижению удельной активности ^{177}Lu . Поэтому при производстве может потребоваться дополнительная процедура очистки стартового материала от примесей лютеция.

На удельную активность ^{177}Lu существенное влияние оказывает наличие в стартовом материале примеси стабильного изотопа ^{174}Yb , из которого в процессе облучения образуются стабильные изотопы лютеция по реакции $^{174}\text{Yb}(n,\gamma)^{175}\text{Yb}(\beta^-)^{175}\text{Lu}(n,\gamma)^{176}\text{Lu}$. Накопившийся короткоживущий ^{175}Yb ($T_{1/2} = 4,18$ сут) уже после облучения (до момента химического отделения лютеция от иттербия) генерирует стабильный ^{175}Lu . Это означает, что радиохимическая переработка мишеней должна быть проведена как можно скорее после окончания облучения. Можно показать, что использование стартового материала с массовым содержанием ^{174}Yb менее 1% позволяет получить ^{177}Lu с удельной активностью на уровне 90% от теоретического значения в широком диапазоне варьирования времени облучения. Многократное использование стартового материала приводит к выгоранию ^{174}Yb и, как следствие, к повышению качества продукта.

Выделение ^{177}Lu из облученного материала в АО «ГНЦ НИИАР» осуществляется комбинацией электрохимического отделения иттербия восстановлением на ртутном катоде (с образованием амальгамы) и последующей катионообменной хроматографической очистки ^{177}Lu из растворов альфа-изомасляной кислоты. Получаемый продукт имеет удельную активность, близкую к теоретической (>90 кКи/г).

МОДЕРНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИОДА-131 В АО «ГНЦ НИИАР»

Р.А.Кузнецов*, В.А.Тарасов*, Д.Г.Рыбин*, А.В.Куприянов*, Е.Г.Романов*, С.А.
Сазонтов*, В.Ю.Светухин**, Д.В.Козлов**

*АО «ГНЦ НИИАР», Димитровград, orip@niiar.ru

**ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, slava@sv.uven.ru

Технологический комплекс по производству препарата иод-131, созданный в АО «ГНЦ НИИАР», был запущен в эксплуатацию в июле 2000 года. В качестве стартового материала используется диоксид теллура; после облучения иод-131 отделяется от материала мишени методом «сухой» дистилляции. Комплекс успешно эксплуатировался более 10 лет, обеспечивая поставки иода-131 для обеспечения потребностей Российской Федерации.

В 2013-2014 гг. проведена масштабная модернизация производства, целью которой было увеличение производительности, обеспечение надежности поставок и выполнение современных требований, предъявляемых к производству активных фармацевтических субстанций. В результате выполненных работ:

- разработаны новые реакторные мишени повышенной емкости и унифицированные облучательные устройства, предназначенные для использования в трех эксплуатируемых в настоящее время в АО «ГНЦ НИИАР» реакторных установках - РБТ-10, РБТ-6 и СМ;
- создан новый специализированный участок для изготовления таблеток из оксида теллура и реакторных мишеней;
- произведена замена технологического и аналитического оборудования установки «сухой» дистилляции;
- разработана и реализована концепция аппаратно-программного комплекса, позволяющего регистрировать, анализировать и архивировать параметры всех технологических операций - от подготовки материала мишени к облучению до отправки конечной продукции потребителю (досье партии препарата).

Принятые технические решения позволяют существенно увеличить производительность, надежность и стабильность функционирования всей производственной цепочки. Модернизированный участок переработки облученных мишеней использует ранее апробированные и подтвердившие надежность аппараты для дистилляции иода. Дублирование этих аппаратов обеспечивает возможность получения до двух партий продукта в неделю. Современная аналитическая аппаратура обеспечивает надежный контроль качества продукции. Проведенные испытания показали, что модернизированная технология обеспечивает получение препарата иода-131 (раствор Na^{131}I в NaOH) со следующими характеристиками качества:

Удельная активность	185-7400 ГБк (5-20 Ки на мг I)
Объемная активность	>18,5-74 ГБк/мл (0,5-2,0 Ки/мл)
Радионуклидная чистота	> 99.99%
Радиохимическая чистота	> 97%.

Производительность модернизированного технологического комплекса составляет не менее 50 Ки/неделя (с калибровкой на 7 день), что полностью обеспечивает потребности медицинских учреждений Российской Федерации в данном радионуклиде.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (договор № 02.G25.31.0015)

^{68}Ga В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: ГЕНЕРАТОРЫ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, МЕТОДЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ЭЛЮАТА, СИНТЕЗА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РФП

А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина, А.С. Самойлов, В.В. Уйба

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
anton.larenkov@gmail.com*

В последнее время (начиная с 2000 года) в мире наблюдается настоящий «бум» в области ^{68}Ga . Всё возрастающее применение радиофармацевтических соединений ^{68}Ga (как для диагностики, так и для планирования дальнейшей радионуклидной терапии в концепции тераностики) привело к прогрессивному развитию в области оптимизации генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с химической, медицинской и нормативной сторон. Разрабатываемые бифункциональные хелатирующие агенты могут быть применены при создании более специфичных соединений для адресной доставки радионуклида *in vivo*. Но, независимо от широчайших возможностей, предоставляемых использованием генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в ядерной медицине, концепция радиофармацевтической химии ^{68}Ga должна быть направлена на разработку соединений для диагностики наиболее актуальных заболеваний.

Российский генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, разработанный ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и выпускаемый ЗАО «Циклотрон», стал первым коммерчески доступным, благодаря чему актуальность и перспективность работ в области новых РФП с ^{68}Ga для ПЭТ стала ясной во всем мире. Важно отметить, что подавляющее большинство работ по разработке и использованию РФП с ^{68}Ga в мире выполнены с использованием именно российского генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. В ведущих медицинских учреждениях по всему миру уже проводятся диагностические процедуры с использованием РФП на основе ^{68}Ga .

Как и при работе с любыми другими радионуклидами, применение ^{68}Ga в области разработки и использования радиофармацевтических препаратов имеет свою специфику, требующую особых навыков и применения, зачастую, нетривиальных подходов и методов работы.

На сегодняшний день в мире разработаны различные методы кондиционирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (для очистки от химических и радионуклидных примесей, а также концентрирования ^{68}Ga в малых объёмах для получения препаратов с высокой молярной активностью); различные бифункциональные хелатирующие агенты для инкорпорирования ^{68}Ga в разнообразные векторные молекулы; приходят исследования всё новых соединений для визуализации всевозможных физиологических процессов и разрабатываются методы контроля качества готовых РФП.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России имеет исключительный опыт в области разработки радиофармацевтических препаратов с ^{68}Ga .

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ ЛИОФИЛИЗАТА И РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «РЕОКСИНД, ^{111}In »

Г.Е. Кодина, Е.А. Лямцева, А.О. Малышева, Н.А. Таратоненкова, А.С. Чаговец

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Lena1746364.91@mail.ru

Радиофармацевтический препарат (РФП) «Реоксинд, ^{111}In » предназначен для меченя *in vitro* аутологических лейкоцитов, которые используют для визуализации «холодных» абсцессов и локализации других воспалительных процессов, а также ранней диагностики отторжения и инфицирования ауто- и гетеро-трансплантатов. Препарат также может использоваться для меченя эритроцитов и тромбоцитов.

Предпочтительно, чтобы приготовление РФП в клинике сводилось к простому растворению реагента в солянокислом растворе индия-111 без носителя. Поэтому экспериментальные образцы наборов реагентов для получения РФП готовят путем лиофилизации. В состав лиофилизата входит: комплексообразователь – 8-оксихинолин (оксин), плазмозаменитель – реоглюман (устраняет сорбцию радиоактивного индия на стенках сосуда и способствует устойчивости препарата) и регулятор кислотности гидрокарбонат натрия.

Приготовление препарата «Реоксинд, ^{111}In » проводят путем растворения лиофилизата в 1 мл раствора, содержащего индий-111 заданной объемной активности. Интервал допустимых значений pH готового препарата составляет 6,3 – 9. Срок годности препарата 1 сутки с момента приготовления.

Важнейшим показателем качества РФП является значение радиохимической чистоты (РХЧ). Для ее определения выбрана система: ИТЛС – ацетон. В данной системе комплекс ^{111}In -8-гидроксихинолин остается на старте, а несвязанный ^{111}In движется с фронтом растворителя. Время хроматографирования составляет около 5 минут. Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 90%.

Определение содержания оксина в лиофилизате проводят спектрофотометрическим методом при 315 нм с предварительной экстракцией оксина в хлороформ. Содержание декстрана, входящего в состав реоглюмана, определяют спектрофотометрическим методом при 625 нм по образованию окрашенного соединения с антроном. Содержание хлорида натрия проводят потенциометрическим титрованием с использованием раствора азотнокислого серебра. Содержание гидрокарбоната натрия определяют в соответствии с методикой, описанной в ГФХ.

Среди достоинств препарата «Реоксинд, ^{111}In » можно выделить легкость приготовления РФП из лиофилизата (в одну стадию), гамма-излучение подходящей энергии ($E_{\gamma} = 171\text{кэВ}$), что обеспечивает возможность детектирования биологического распределения меченых форменных элементов крови в организме, и большой (для диагностического препарата) период полураспада индия-111 равный 2,8 суток.

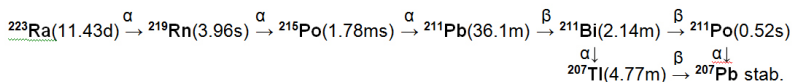
НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИЯ-223 В 0.9% NaCl РАСТВОРАХ ДЛЯ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

О.Б. Моходоева, Л.И. Гусева

*Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Москва
E-mail: olga.mokhodoeva@mail.ru*

Совокупность ядерно-физических и биохимических свойств короткоживущих альфа-эмиттеров делает их перспективными для использования в радионуклидной терапии онкологических заболеваний [1]. Ряд доклинических и клинических испытаний показал преимущество использования ^{223}Ra для лечения раковых опухолей костных тканей и метастазов [2]. Первый фармпрепарат «Alpharadin» (^{223}Ra dichloride) был разработан и испытан в Норвегии и утвержден в 2013 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) в форме коммерческого продукта «Xofigo» [3].

При лечении пациентов с костными метастазами ^{223}Ra вводится в организм внутривенно в смешанном растворе хлорида и цитрата натрия и концентрируется на поверхности костной ткани, имитируя поведение кальция вследствие близости их химических свойств. При этом ^{223}Ra является in-vivo генератором короткоживущих α -радионуклидов цепочки распада, где суммарная энергия α -частиц составляет ~ 28 мЭВ (более 95% от введенной активности):



В настоящей работе проведены исследования по получению ^{223}Ra в виде комплексов с ЭДТА в растворах 0.9% NaCl с использованием ионообменного метода. ^{223}Ra периодически выделяли с $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ генератора, разработанного ранее [4]. Изучено катионообменное поведение ^{223}Ra и ^{211}Pb в растворах NaCl в зависимости от состава раствора, присутствия комплексона, концентрации компонентов, pH растворов и других факторов. Найдены интервалы образования Ra/Pb-EDTA комплексов и определены оптимальные условия для их элюирования в солевом растворе. Показано, что $\geq 90\%$ $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ вымывается с катионообменной колонки (0.05-0.1 г Dowex 50x8) в 1-1.5 мл раствора 0.9% NaCl-0.05 M Na_2EDTA при pH=7.4-8.0. Гусева Л.И. Радиохимия. 2014. 56(5): 385-399.

1. Harrison M.R. et al. Cancer Manag. Res. 2013. 5: 1-14.
2. Wissing M.D. et al. Clin. Cancer Res. 2013. 19: 5822-7.
3. Guseva L.I. J. Radioanal. Nucl. Chem. 2009. 281: 577-583.

РАЗРАБОТКА НОВОГО ТОМСКОГО ГЕНЕРАТОРА ТЕХНЕЦИЯ-99m ПО РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Е.А. Нестеров¹, В.С. Скуридин¹, А.С. Рогов¹, Е.С. Стасюк¹, В.Л. Садкин¹, Н.В. Варламова¹, Е.А. Ильина¹, А.А. Нестеров²

¹Томский политехнический университет, г. Томск, nea@tpu.ru
²ООО «Сибнуклон», г. Томск, sibnuclon@mail.ru

На сегодняшний день по объему выпуска и применения в ядерной медицине главенствующие позиции занимают генераторы технеция-99m сорбционного типа. Это, в первую очередь, обусловлено их компактностью и возможностью транспортировки на большие расстояния от мест производства. Кроме того, они отличаются стабильным выходом технеция-99m на уровне 90% в сочетании с простотой эксплуатации. Эксплуатационные характеристики сорбционного генератора зависят от многих факторов, в т.ч. конструктивных особенностей установки, состава сорбируемой формы - раствора, содержащего молибден-99, природы, структуры и технологии подготовки сорбента, состава элюирующего раствора и техники элюирования.

В настоящее время в России, как и во всем мире, выпускается два типа генераторов – одноигольчатый с контейнером внутри, содержащий физраствор (типа ГТ-4К), и двухигольчатый, который поставляется с расфасованным во флаконы изотоническим раствором натрия хлорида (типа ГТ-2М и ^{99m}Tc-ГТ-ТОМ). Используя многолетний опыт работы с генераторами технеция, можно сделать следующие выводы при сравнении двух этих конструкций генераторов. В «одноигольчатом» генераторе происходит восстановление технеция-99m под воздействием продуктов радиолитического распада молибдена-99, вызываемого γ -излучением молибдена-99. В «двухигольчатом» генераторе, восстановление технеция практически не происходит, однако по конструкционным и эксплуатационным характеристикам наиболее удобным для работы в медицинских учреждениях считается одноигольчатый.

В Томском политехническом университете при поддержке промышленного партнера ООО «Сибнуклон» разрабатывается новая усовершенствованная конструкция генератора технеция-99m нового поколения одноигольчатого типа с системами продувки колонки и фасования элюата с заданной активностью. На начальном этапе проекта были проведены экспериментальные исследования условий адсорбции молибдена, а также исследования адсорбционных характеристик оксидов металлов (с использованием оборудования ЦКП «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» БелГУ) с целью поиска высокоэффективного сорбента. Наибольшей адсорбционной способностью к молибдену обладает одна из модификаций активной окиси алюминия при его кислотной обработке до значения pH ниже трех. При этом достигается увеличение динамической сорбционной емкости более чем в полтора раза, что позволяет снизить габариты как самой стандартной генераторной колонки, так и генератора технеция-99m в целом. Для изготовления генераторов планируется использование активационного регенерированного молибдена-99. Одновременно с этим решается вопрос с утилизацией генераторных колонок медицинскими учреждениями и задача создания экологически чистого производства с минимальным количеством радиоактивных отходов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФ в лице Минобрнауки России (проект № RFMEFI57514X0034).

МЕЧЕННЫЕ ФТОРОМ-18 ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАЛЬДЕГИДЫ, НОВЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДЛЯ СИНТЕЗА ПЭТ РАДИОТРЕЙСЕРОВ КЛАССА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

В.В. Орловская¹, О.С. Федорова¹, Е.П. Студенцов², А.А. Головина², Р.Н. Красикова¹

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург;
²СПбГТИ (ТУ), Санкт-Петербург; orlovskaya@ihb.spb.ru

В синтезе ПЭТ радиотрейсеров класса аминокислот, содержащих фтор-18 в ароматическом кольце, методом нуклеофильного радиофторирования введение метки осуществляется путем замещения уходящей группы (LG) в молекуле замещенных бензальдегидов (БЗ) на [¹⁸F]фторид в присутствии межфазных катализаторов. Гидроксильные группы в молекуле предшественника на этой стадии должны быть защищены. В качестве защитных групп (PG) традиционно применяют метилendioкси- или 4,5-диметокси-группы, удаление которых требует жестких условий (57% НП, 180-200°C, 20 мин)¹. Для решения этой проблемы нами было предложено использование БЗ с легко удаляемыми защитными 4,5-бис(метоксиметокси) (МОМ) группами². Однако, как видно из табл., выход радиофторирования соответствующих БЗ либо недостаточно высок (LG = ¹⁹F, **I**), либо варьирует в широких пределах (LG = NO₂, **II**). В настоящей работе впервые в реакции радиофторирования использован новый предшественник, 4,5-бис(бутокси)-2-нитробензальдегид (**III**).

Структурная формула	I ²	II ²	III
Эффективность ¹⁸ F-фторирования (по данным радиоТСХ)	14.6 - 16.8 (n=3)	25.4 - 69.4 (n=22)	56.3 - 85.4 (n=10)

Было показано, что из трех исследованных БЗ в одинаковых условиях фторирования (см. схему) в случае (**III**) обеспечивается наиболее высокий и достаточно стабильный выход радиофторирования. Удаление защитных бутокси-групп достигается кислотным HCl гидролизом, без применения таких агрессивных агентов, как HI¹, что

имеет принципиальное значение в автоматизации процессов синтеза радиотрейсеров. Полученный БЗ (III) может служить предшественником в синтезе 6- ^{18}F -L-FDOPA, 6- ^{18}F -L-FDOPS и других соединений, включающих меченый фтором-18 ароматический фрагмент с двумя гидроксильными группами. Исследования поддержаны грантами РФФИ 14-03-31492 и SNF (grant IZ73ZO_152360/1).

¹Krasikova R. et al. Nucl. Med. Biol. 2004; 31: 597-603; ²Федорова О. и др. Изв. АН сер. хим. 2014; 5: 1169-1177.

СОЗДАНИЕ РАДИОАКТИВНОЙ МЕТКИ НА НАНОЧАСТИЦАХ С ПОМОЩЬЮ ЯДЕРНО-ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ¹

В.Ю.Соловьев^а, В.А.Демин^{б,а}, В.Ф.Демин^{б,а}

^аФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г. Москва,
^бНИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, E-mail soloviev.fmbc@gmail.com

Исследована возможность применения ядерно-физических методов для создания радиоактивных меток на наночастицах (НЧ) ряда неорганических материалов путем активации тепловыми нейтронами или заряженными частицами для последующего исследования биокинетических характеристик НЧ в экспериментах на лабораторных животных. Метод радиоактивных индикаторов имеет существенное преимущество перед другими методами количественной оценки содержания НЧ в образцах вследствие практического отсутствия пробоподготовки для измерения и возможности их детектирования в любых средах, включая биологические образцы.

Проведены тестовые эксперименты по созданию радиоактивной метки на НЧ золота и серебра. В качестве исходного материала использовались водные суспензии НЧ золота диаметром 11 ± 1 нм и 103 ± 10 нм (концентрация 0,05 мг/мл) и серебра диаметром 9 ± 2 нм и 94 ± 10 нм (концентрация 1 мг/мл), все производства фирмы Nanocomprosiх, Канада.

Подготовленные для облучения суспензии НЧ герметично запаивались в ампулы из кварцевого стекла высокой чистоты и производилась экспозиция на исследовательском ядерном реакторе ИР-8 НИЦ «Курчатовский институт» в течение 22,5 и 6 ч, соответственно, ампул с НЧ серебра и золота в потоке тепловых нейтронов интенсивностью $3 \cdot 10^{+12}$ н/см²сек. После этого образцы выдерживались в течение 5 суток для уменьшения активности изотопа ²⁴Na (с периодом полураспада 15 ч), входящего в состав вещества кварцевой ампулы. При этом на изотопах ¹⁰⁹Ag и ¹⁹⁷Au имели место ядерные реакции захвата нейтрона с образованием радиоактивных изотопов ^{110m}Ag и ¹⁹⁸Au с периодами полураспада 249,8 и 2,7 дня, соответственно, и имеющих приемлемые характеристики для измерения на гамма-спектрометрической аппаратуре. Перед проведением биологической части эксперимента суспензии НЧ обрабатывались ультразвуком в течение 15 мин для разрушения агломератов.

При выбранных условиях облучения и после 5-дневной выдержки доля радиоактивных атомов ^{110m}Ag в образцах НЧ серебра составила $5,6 \cdot 10^{-7}$, а соответствующая доля ¹⁹⁸Au в образцах НЧ золота – $1,7 \cdot 10^{-6}$, соответственно. Такое количество меченых атомов не может повлиять на общие физико-химические и биологические свойства исследуемых НЧ и НЧ с радиоактивными метками пригодны для осуществления исследования в биологических экспериментах.

Проведенный дополнительно теоретический анализ показал, что наряду с методом активации тепловыми нейтронами использование метода активации образцов быстрыми нейтронами или заряженными частицами - быстрыми протонами или дейтронами может существенно расширить список химических элементов, таких как титан, железо, медь, мышьяк, свинец, марганец, платина и др., для которых может быть введена радиоактивная метка.

¹ Прикладные научные исследования проводятся при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (RFMEFI60414X0114)

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МОНОСАХАРИДА МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е. А. Ильина, А.С. Рогов, В.Л. Садкин, Е.А. Нестеров

Томский политехнический университет, г. Томск, svs1946@mail.ru

Выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях развития остается одной из актуальнейших проблем современной медицины. Ежегодно в России впервые выявляется около 480 тысяч случаев злокачественных новообразований, около 60% впервые регистрируемых пациентов выявляются на третьей и четвертой стадии заболевания, что значительно снижает возможность излечения. Эффективность медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями напрямую зависит от уровня развития и внедрения в медицинскую практику современных методов ядерной медицины. Уникальность методов ядерной медицины состоит в том, что они позволяют диагностировать функциональные отклонения жизнедеятельности органов на самых ранних стадиях болезни, когда человек еще не чувствует симптомы заболевания.

В настоящее время в России применяется один РФП на основе глюкозы, содержащий радионуклид фтор-18, используемый в позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ). Чувствительность ПЭТ-диагностики с использованием 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы (¹⁸F-ФДГ) составляет 88–93%, специфичность – 84–87%. ¹⁸F-ФДГ используется для диагностики рака лёгкого, рака головы и шеи, головного мозга, пищевода, шейки матки, прямой кишки, лимфомы. Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы, широкое применение этого метода ограничено из-за его высокой стоимости, а также малой распространенности ПЭТ-центров.

Производные глюкозы, меченные изотопом технеция-99m, имеют большую перспективу для ранней диагностики злокачественных новообразований. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы меченых технецием-99m является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно увеличит доступность данной диагностической процедуры.

Основной задачей данной работы стало изучение возможности получения радиофармпрепаратов на основе производных глюкозы, в частности на основе 5-тио-Д-глюкозы(5-ТДГ). В результате проведенных исследований были определены условия введения радиоактивной метки ^{99m}Tc в структуру субстанции 5-тио-Д-глюкозы и подобраны количественные составы реагентов для наработки опытных партий радиофармпрепарата ^{99m}Tc-5-ТДГ, с низким содержанием радиохимических примесей ^{99m}Tc(VII) и ^{99m}TcO₂ с целью проведения исследований функциональной пригодности полученного РФП.

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «¹⁸⁸Re-SSS/ЛИПИДОЛ» ДЛЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Г.Е. Кодина, Е.А. Лямцева, А.О. Малышева, Н.А. Таратоненкова, А.С. Чаговец

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, n.taratonenkova@mail.ru

В данной работе рассматривается актуальность применения радиофармацевтического препарата «¹⁸⁸Re-SSS/липиодол» для внутриартериальной радионуклидной терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Описано его преимущество на фоне уже используемого препарата для терапии ГЦК. Приводится его получение и контроль качества.

В настоящее время в мире выпускается только один РФП для радионуклидной терапии ГЦК - ¹³¹I-липиодол («LipioCis»). Но этот препарат слишком дорогой, что делает его использование в развивающихся странах мира практически неприемлемым в обычной клинической практике. Поэтому актуальной задачей нашего времени является скорейшее создание более дешевого РФП для радионуклидной терапии ГЦК, а также оптимизация и стандартизация методов его использования в клинической практике.

Липиодол представляет собой смесь моно- ди- и триодированных этиловых эфиров линолевой, олеиновой и стеариновой кислот; обычно он содержит до 38 % йода. Установлено, что липиодол задерживается в ГЦК на срок от нескольких недель до более полугода, тогда как выведение его из нормальной паренхимы происходит в течение 7 суток.

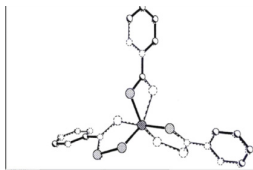


Рис. 1. Кристаллическая структура комплексов ^{185/187}Re-SSS

В состав набора реагентов входят 2 флакона с лиофилизатом (реагент №1, реагент №2) и ампула с липиодолом. Реагент №1 состоит из олова двухлористого 2-водного, аскорбиновой кислоты, глюконата натрия и оксалата калия.

Приготовление препарата является многостадийным процессом. На первой стадии проводят восстановление ¹⁸⁸Re, полученного из генератора, раствором дихлорида олова. На второй стадии при нагревании происходит образование комплекса восстановленного ¹⁸⁸Re с лигандом, который выпадает в осадок. Затем во флакон добавляют липиодол, инкубируют, выделяют меченный липиодол центрифугированием и пропускают его через стерилизующий фильтр. Выход составляет 98,6 %, РХЧ продукта 96,6%. Продукт устойчив в течение 7 дней.

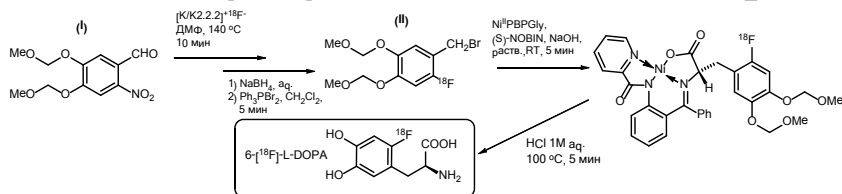
ОПТИМИЗАЦИЯ СТАДИИ СНЯТИЯ ЗАЩИТЫ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП В АСИММЕТРИЧЕСКОМ НУКЛЕОФИЛЬНОМ СИНТЕЗЕ 6-[¹⁸F]-L-FDOPA

О.С. Федорова¹, В.В. Орловская¹, О.Ф. Кузнецова¹, Ю.Н. Белоконов², В.И. Малеев²,
L. Mu³, R. Schibli³, S.M. Ametamey³, A. Geolchanyan⁴, A. Saghyan⁴, P. H. Красикова¹

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург; ²ФГБУ науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва; ³BIO, Paul Scherrer Institute, Villigen-PSI, Switzerland; ⁴SPC Armbiotechnology NAS, Yerevan, Armenia.

6-[¹⁸F]-L-FDOPA - уникальный ПЭТ радиотрейсер с широким спектром применения (диагностика болезни Паркинсона, глиом, нейроэндокринных опухолей и др.), однако его внедрение в практику тормозится отсутствием эффективных методов синтеза. 6-[¹⁸F]-L-FDOPA остается одним из немногих РФИ, в производстве которого до сих пор применяется метод электрофильного радиофторирования, существенно уступающий по простоте и производительности нуклеофильному методу (синтез [¹⁸F]FDG, [¹⁸F]FLT и др.). Нуклеофильные асимметрические методы синтеза позволяют получить целевой L-изомер 6-[¹⁸F]-L-FDOPA^{1,2}, однако, включают несколько стадий, последней из которых является снятие защиты гидроксильных групп бензольного кольца. Эта стадия является критичной для автоматизации в модулях синтеза: удаление защитных метокси групп^{1,2} требует применения агрессивных реагентов и жестких условий (57% HI, 180-200°C, 20 мин). Решением проблемы может быть использование легко удаляемых защитных метоксиметокси (МОМ) групп³. Однако, при применении этого подхода к синтезу 6-[¹⁸F]-L-FDOPA мы столкнулись с проблемой недостаточной энантиомерной чистоты (э.ч.) продукта, решению которой и посвящена данная работа.

Ключевой стадией синтеза (см. схему) является катализируемая (S)-NOBIN-ом реакция асимметрического алкилирования ахирального комплекса Ni^{II}PBPGly замещенным ¹⁸F-фторбензил бромидом (II); последний получали в три стадии из 4,5-бис(метоксиметокси)-2-нитробензалдегида (I). В дополнение к изученному ранее³ CH₂Cl₂, реакцию алкилирования проводили в ацетоне и ацетонитриле при различных температурах. После удаления защитных МОМ групп кислотным гидролизом (1M HCl, 100°C, 5 мин) и ВЭЖХ очистки анализ э.ч. проводили методом хиральной ВЭЖХ. Было показано, что высокая э.ч. (>99%) 6-[¹⁸F]-L-FDOPA достигается при алкилировании в ацетонитриле при комнатной температуре. Использование мягких условий гидролиза и удаления защитных МОМ групп благоприятно для автоматизации. Дальнейшие исследования направлены на увеличение радиохимического выхода 6-[¹⁸F]-L-FDOPA. Работа поддержана грантами РФФИ 14-03-31492 и SNF IZ73ZO_152360/1.



¹Krasikova R. et al., Nucl. Med. Biol., 2004, 31: 597-603; ²Libert L.C. et al., J. Nucl. Med., 2013, 54 : 1154-62 ; ³Krasikova R. et al., QJNM, 2014, 58, Suppl 1: 63-64.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА ^{90}Y МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ЭКСТРАКЦИОННОМ ЦЕНТРОБЕЖНОМ ГЕНЕРАТОРЕ

А.Ю.Цивадзе*, А.Т.Филянин², Г.Е.Кодина**, Н.А.Данилов*, М.П.Зыков***,
О.А.Филянин*, Ю.В.Шумилова*

*ИФХЭ РАН; **ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
***ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России

^{90}Y был одним из первых радионуклидов, используемых для терапии открытыми источниками и к настоящему времени не утратил своей актуальности. Наиболее распространенным современным направлением применения ^{90}Y стала пептид-рецепторная радионуклидная терапия (PRRT) в первую очередь для лечения нейроэндокринных опухолей. В таких схемах диагностику выполняют с препаратами ^{68}Ga , представляющими собой меченые синтетические пептиды (аналоги соматостатина и др.), а после установления характера и распространенности заболевания проводится лечение с использованием тех же пептидов, меченных ^{90}Y и/или ^{177}Lu .

Разработанный ранее генератор $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, состоящий из 2-х полупротивоточных центробежных экстракторов [1] обеспечивает требуемую чистоту получаемого ^{90}Y от ^{90}Sr и примесей некоторых тяжелых металлов. Продукт успешно применяли в течение нескольких лет для приготовления коллоидных растворов ^{90}Y , используемых для терапии неоперабельных криофарингиом. Однако для синтеза пептидных РФП было необходимо уточнить химический состав получаемых растворов радионуклида и минимизировать содержание примесей, а также исключить вероятность загрязнения конечного продукта экстрагентом Д2ЭГФК за счёт её растворимости в реэкстракте, поступающем на упаривание, что может привести к уменьшению выхода ^{90}Y в виде требуемого соединения YCl_3 и, соответственно, радиохимического выхода меченого пептида.

Проведены эксперименты по количественному определению ^{90}Y в конечном продукте в форме YCl_3 электролитическим методом. Для этого, остаток от упаренного реэкстракта ^{90}Y в 5М HCl смывали безводным спиртом. Затем иттрий осаждали на платиновом электроде, а с катода иттрий смывали 0,1М HCl .

Изучено распределение Д2ЭГФК между додеканом, изооктаном, гексаном и 5М HCl . С целью максимального удаления Д2ЭГФК из реэкстракта предложена его дополнительная промывка изооктаном или гексаном, температуры кипения которых были близки к температуре кипения воды, что гарантирует их полное удаление при упаривании. Для этого разработан специальный одноступенчатый центробежный аппарат с подвижной лёгкой фазой. Найдено, что по мере увеличения объёма растворителя, пропускаемого через реэкстракт, концентрация Д2ЭГФК в нём закономерно уменьшается. При пропуске растворителя объёмом 100 мл, концентрация Д2ЭГФК в реэкстракте составила менее 10^{-7} моль/л (предел обнаружения), при 10^{-5} моль/л в исходном реэкстракте, что свидетельствует об эффективности предложенного метода. Малые концентрации Д2ЭГФК, в водной фазе, определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом, а именно, путём измерения оптической плотности комплекса Д2ЭГФК с родамином Ж при 520 нм.

Разработан ускоренный способ упаривания реэкстракта $^{90}\text{Y}(5\text{M}\text{HCl})$, позволяющий сократить время упаривания с 2 часов до 35÷40 минут. Упаривание проводится не под вакуумом, а наоборот, под давлением воздуха.

Разработана и применяется полуавтоматическая система дистанционного управления процессом получения иттрия-90.

[1] Кодина Г.Е., Корпусов Г.В., Филянин А.Т. Получение радионуклида ^{90}Y высокой чистоты на специально созданных центробежных полупротивоточных экстракторах. Радиохимия, Т. 44. – 2002. - № 1. - С. 61-64.

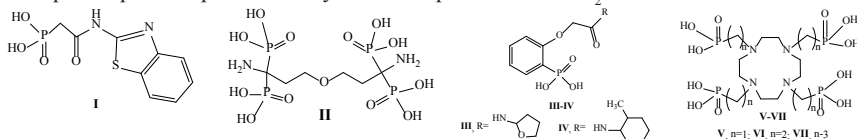
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЯМР ^1H , ^{13}C И ^{31}P И МЕТОДА ТСХ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ Ga^{3+} ОРГАНИЧЕСКИМИ ФОСФОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

В.Е. Баулин^{1,2}, Г.С. Цебрикова², И.П. Калашникова^{1,2}, В.О. Завельский¹,
В.В. Рагулин¹, А.Я. Марук³, Г.Е. Кодина³, А.Ю. Цивадзе²

¹Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия
mager1988@gmail.com

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия
³ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Радиофармацевтические препараты (РФП) ^{68}Ga , как правило, являются водорастворимыми комплексными соединениями катиона $^{68}\text{Ga}^{3+}$ с органическими лигандами, следовательно, одним из критериев первичного отбора потенциально перспективных органических лигандов для ^{68}Ga является их способность образовывать в водных средах с высоким выходом устойчивые комплексные соединения с радионуклидом, поэтому разработка экспресс методов первичного тестирования связывания радионуклидов является актуальной задачей. В настоящее время известно большое количество органических соединений, которые можно рассматривать в качестве потенциально перспективных лигандов для связывания ^{68}Ga , среди которых, по целому ряду причин, особый интерес представляют полидентатные органические фосфоновые кислоты. В настоящей работе методом ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P изучена динамика взаимодействия фосфоновых кислот **I-VII** с катионом Ga^{3+} , источником которого являлся раствор коммерчески доступного нитрата галлия в D_2O .



Исследования проводили путем последовательного добавления к раствору фосфоновых кислот **I-VII** в D_2O кристаллического $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ (0.1, 0.2, 0.5 и 1.0 моль экв.). Исследования проводили при физиологических значениях $\text{pH}=7.5\div 8.0$.

Установлено, что в спектрах ЯМР ^{31}P увеличение концентрации катионов Ga^{3+} , как правило, приводит к уменьшению интегральной интенсивности сигнала свободного лиганда и к появлению сигналов координационных соединений катиона Ga^{3+} . Выявлены особенности изменений спектров на ядрах ^1H и ^{13}C в аналогичных экспериментальных условиях. Время достижения равновесного состояния составляет от 5 до 15 минут. Для определения выхода реакции взаимодействия ^{68}Ga с **V-VII** использовался и метод тонкослойной хроматографии на целлюлозе с использованием в качестве элюента смеси вода:этанол:пиридин=4:2:1. Исследовано влияние кислотности среды, концентрации лиганда и температуры реакции на выход комплексов ^{68}Ga . Обнаружено, что степень связывания ^{68}Ga соединениями **V-VII** уменьшается с увеличением длины боковых заместителей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-00100_a).

ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРА НАТРИЯ ПЕРРЕНАТА, ^{188}Re ВЫСОКОЙ ОБЪЕМНОЙ АКТИВНОСТИ

Г.Е. Кодина, Е.А. Лямцева, А.О. Малышева, Н.А. Таратоненкова, А.С. Чаговец,
Н.А. Константинов

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г.Москва, anastasiya.case@mail.ru

Радионуклид рений-188 попадает под определение «идеального» с точки зрения использования в радионуклидной терапии. Период полураспада $^{188}\text{Re} = 16,9$ ч, средняя энергия испускаемых бета-частиц равна 0,765 МэВ. Кроме того, его распад сопровождается низко интенсивным гамма-излучением ($E_\gamma = 155$ кэВ), что позволяет отслеживать биологическое распределение радионуклида в организме и определять дозы в патологических очагах методами однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и планарной скинтиграфии. Аналогичные химические свойства технеция и рения позволяют получать радиофармацевтические препараты (РФП) со сходным биологическим распределением.

Рений-188 получают из генератора сорбционного типа в результате распада материнского радионуклида вольфрам-188, который образуется при облучении в ядерном реакторе мишеней, обогащенных по изотопу ^{186}W , по реакции $^{186}\text{W}(2n,2\gamma)^{188}\text{W}$. При элюировании генератора, рений-188 в форме перрената натрия (NaReO_4) переходит в раствор.

Для синтеза РФП, применяемых для радиотерапии, необходимы высокая объемная активность и небольшой объем элюата (чаще всего 1 мл, максимум 3 мл). В связи с данными требованиями высока актуальность применения методов концентрирования элюата, получаемого из генератора.

Наиболее простой метод, который может быть заложен в основу процесса концентрирования элюата – селективное элюирование.

Система концентрирования состоит из двух колонок, заполненных сорбентами. Для очистки элюата от хлорид-ионов раствор пропускают через сильнокислотный катионит в Ag^+ -форме. Далее извлечение перренат-ионов проводят на колонке с небольшим количеством кислого оксида алюминия или оксида кремния. ReO_4^- может быть легко десорбирован 1 мл 0,9 % NaCl , при этом выход по рению составляет 79 ± 3 %.

В описанной системе могут быть использованы коммерчески доступные картриджи с ионитами – Maxi-Clean IC-Ag (Alltech Associates, USA) и Sep-Pak Accell Plus QMA (Waters Corporation, Milford, USA).

РАЗРАБОТКА НОВОГО МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОГО АГЕНТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ФОТОЛОМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОЧАСТИЦ, СОДЕРЖАЩИХ БЕТА-ИЗЛУЧАТЕЛЬ

Н.Ю. Шилигина¹, А.В. Сень², С.А. Ермилов², А.В. Нечаев^{1,3}, А.Н. Генералова^{1,4},
В.А. Воденев¹, А.В. Звягин¹

*1-Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского,
г. Нижний Новгород, nat-lekanova@yandex.ru*

2-НТЦ «Амплитуда», г. Зеленоград

*3-Московский государственный университет тонких химических технологий
имени М.В. Ломоносова, г. Москва*

4-Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, г. Москва

В последнее десятилетие важную роль в развитии терапии онкологических заболеваний играет разработка мультифункциональных агентов, сочетающих в себе диагностические и терапевтические свойства.

С целью создания мультифункционального противоопухолевого агента нами были синтезированы фотоломинесцентные наноразмерные радиоактивные структуры. В качестве основы такой структуры были использованы фотоломинесцентные нанокристаллы – антистоксовые нанофосфоры. Эти нанокристаллы представляют собой неорганическую матрицу NaYF_4 , легированную ионами лантаноидов Yb и Tm. Это обеспечивает возможность визуализации данных частиц оптическими методами, и, как следствие, мониторинг их накопления и распределения, как на уровне клетки, так и на уровне целого организма. Достижение потенциального терапевтического эффекта обеспечивается введением в состав антистоксовых нанофосфоров бета-активного иттрия ^{90}Y ($T_{1/2}=64$ часа).

Нами было показано, что полученные радиоактивные антистоксовые нанофосфоры (ядро из неорганического нанокристалла $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Tm}$ с включённым бета-излучателем ^{90}Y , оболочка NaYF_4) имеют средний размер 35 нм. При возбуждении в ближней инфракрасной области (980 нм) радиоактивные антистоксовые нанофосфоры обладают антистоксовой фотоломинесценцией в видимой и ближней инфракрасной области. Спектральные полосы наночастиц попадают в окно прозрачности биологической ткани – полосу фотоломинесценции с центром на длине волны 801 нм. Коэффициент конверсии радиоактивными антистоксовыми нанофосфорами инфракрасного возбуждающего излучения в видимой или ближне-инфракрасной области при интенсивности возбуждающего излучения 100 Вт/см^2 превышает 1,8%. При включении радиоактивного иттрия в состав антистоксовых нанофосфоров активность полученного образца составляет 10^6 Бк/мг. Нами было показано, что включённый в состав антистоксовых нанофосфоров бета-излучатель обладает терапевтическим потенциалом в отношении опухолевых клеток в культуре.

Таким образом, исследование физико-химических и цитотоксических свойств полученных наноразмерных радиоактивных структур на основе фотоломинесцентных антистоксовых нанофосфоров показало, что они являются перспективными противоопухолевыми тераностическими агентами.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (Соглашение № RFMEFI57814X0030).

ЯДЕРНО-ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ *N*-ФЕНИЛХИНАЗОЛИНОВОЙ СТРУКТУРЫ, МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ

Н.Е. Щепина¹, В.В. Аврорин², Г.А. Бадун³

¹Естественнонаучный институт Пермского государственного национального исследовательского университета, Пермь. E-mail: neshcherina@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург. E-mail: VVAvrorin@yandex.ru

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: badunga@yandex.ru

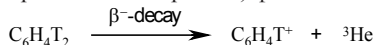
Структура хиназолина входит не только в некоторые природные алкалоиды, но и в большое число различных лекарственных средств. Производные хиназолина проявляют обширный спектр терапевтической активности: противомикробной, противогрибковой, антималярийной, противовирусной, противотуберкулезной, противораковой и т.д.

В связи с этим, этот класс гетероциклических соединений привлекает внимание ученых, как с точки зрения разработки новых путей синтеза и получения неизвестных соединений, так исследования биологической активности и последующего применения синтезированных соединений в лекарственных целях.

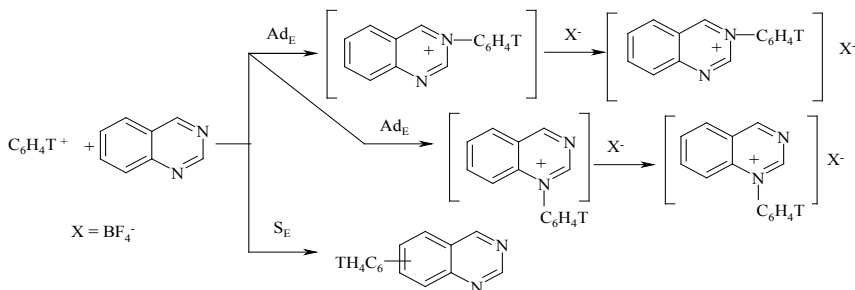
Разработанный нами ядерно-химический метод дает возможность оригинального пути синтеза неизвестных *N*-фенилзамещенных ониевых гетероциклических производных, меченных тритием. Ранее нами были синтезированы различные азиниевые биомаркеры (пиридиниевые, хинолиниевые, изохинолиниевые), а также ряд диазиниевых 1,4-производных (пиразиниевые и хиноксалиниевые).

В настоящей работе мы представляем ядерно-химический синтез новых биомаркеров *N*-фенилхиназолиниевой структуры, меченных тритием.

Основа ядерно-химического метода состоит в генерировании свободных нуклеогенных (полученных при процессах бета-распад) фенил-катионов:



и последующих ион-молекулярных реакциях полученных фенил-катионов с молекулами субстрата (хиназолина):



В результате реакции электрофильного присоединения и последующей стабилизации полученного катиона образуется неизвестная *N*-фенилхиназолиниевая соль с радиохимическим выходом ~ 12%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (базовая часть).

Секция 2.

**Фармразработка и доклинические исследования
радиофармпрепаратов. Методы контроля качества на
стадии фармразработки, производства и медицинского
применения**



Section 2.

**Pharmaceutical Development and Preclinical Studies of
Radiopharmaceuticals. Quality Control Methods at the Stage of
Pharmaceutical Development, Manufacturing
and Medical Application**

BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL FACTORS INFLUENCING IMAGING USING AFFIBODY MOLECULES

Orlova A.

*Preclinical PET Platform, Uppsala University, Uppsala, Sweden
E-mail:anna.orlova@pet.medchem.uu.se*

The growing understanding of tumour biology allows for personalization of patient management using targeted therapies. Radionuclide molecular imaging is a promising non-invasive method to visualisation and characterisation of the expression of therapeutic targets.

The first approach for creation of targeting agents for molecular imaging was the use of therapeutic radiolabeled monoclonal antibodies (mAbs). However, the clinical use of mAbs for molecular imaging is limited due to their long biodistribution times, slow tumour penetration and slow blood clearance. Imaging agents that are significantly smaller than mAbs are desired. Thus, creation of a relatively low molecular weight substance, which specifically binds targets *in vivo*, may improve clinical diagnostics.

An alternative to mAbs and their fragments are the novel and significantly smaller affinity proteins based on protein scaffolds. Scaffold proteins have a defined frame of amino acids determining their structure. By variation of amino acids exposed on the surface, binders with high affinity to designed targets could be created. Several scaffold proteins were developed recently: affibodies, adnectins, anticalins, avimers, knottins, fynomers, darpins, ADAPTs and others. The imaging and biological properties of affibodies are the most extensively studied. Affibody molecules consist of 58 amino acids in three-helical structure and were derived from one domain of staphylococcal protein A. High-affinity binders have been selected by phage display from the affibody library, e.g. ZHER2 – 0.02 nM, ZEGFR – 0.9 nM, ZIGF1R – 0.5 nM, ZHER3 – 0.02 nM, ZPDGFR β – 0.4 nM. The robust structure of affibody molecules in combination with their low molecular weight, make them suitable for molecular imaging and therapy of cancer. Affibody molecules are internalized slowly by cancer cells. This allows using of non-residualizing radiolabels, e.g. fluorine-18. It was also found that for successful imaging of targets with low expression, dozens of thousands receptors per cell, e.g. HER3 and IGF1R, binders with low picomolar affinity are required. For targets with high expression, over million receptors per cell, e.g. HER2 low nanomolar affinity is sufficient. It was demonstrated dimeric forms of affibody molecules have lower uptake despite of higher affinities. In preclinical studies, affibody-based binders demonstrated better imaging properties than mAbs and their fragments.

Anti-HER2 affibody molecule ABY-025 labelled with indium-111 and gallium-68 was evaluated in Phase I/II clinical trials. It demonstrated an excellent sensitivity and specificity. No toxicity or immunogenicity in humans was detected.

Studies on molecular design of affibody-based binders and on factors influencing their biodistribution will be presented.

ДОСТАВКА ПОЛИПЛЕКСАМИ В КЛЕТКИ МЕЛАНОМЫ ГЕНА НАТРИЙ-ИОДНОГО СИМПОРТЕРА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ РАДИОИЗОТОПОВ ЙОДА ИЛИ АСТАТА С ЦЕЛЮ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ

М.О. Дурьманов¹, А.В. Уласов¹, Т.А. Сластинова¹, Ю.В. Храмцов¹,
А.И. Кузьмич², А.А. Розенкранц¹, Е.Д. Свердлов², М. Залуцкий³, А.С. Соболев¹

¹Институт биологии гена РАН, Москва, e-mail: mdurymanov@gmail.com

²Институт биоорганической химии РАН, Москва

³Университет Дюка, Дарем, США

Целью данной работы является оценка потенциала наночастиц полиплексов для диагностики и терапии опухолей меланомы с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в комбинации с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ). В качестве доставляемого с помощью полиплексов генетического материала была использована плазмида, кодирующая натрий-йодный симпортер (НИС), способный транспортировать в клетки изотопы йода, астага перрената и пертехнетата, что позволяет использовать этот подход для целей тераностики. Используемые полиплексы были приготовлены на основе блок-сополимеров полиэтиленimina-полиэтиленгликоля (ПЭИ-ПЭГ) с синтетическим MC1SP-пептидом, специфическим лигандом к меланокортиновым рецепторам первого типа, сверхэкспрессированных на клетках меланомы, хотя и в относительно небольшом количестве (5-10 тысяч на клетку).

Ранее нами было продемонстрировано усиление эффективности доставки ряда репортерных генов в клетки меланоме Клаудмана S91 (клон M3) *in vitro* и *in vivo* с помощью лигандированных полиплексов (ПЭИ-ПЭГ-MC1SP/ДНК) по сравнению с нелигандированными. (ПЭИ-ПЭГ/ДНК) [1]. В настоящей работе эти данные были подтверждены с использованием гена *НИС* в качестве репортерного гена на мышинной модели опухоли меланомы M3 с помощью ОФЭКТ-КТ (MILabs, Нидерланды). Спустя 12, 24 или 48 часов после внутривенного введения ПЭИ-ПЭГ-MC1SP/*НИС* полиплексов (80 мкг ДНК на мышь) животным под анестезией внутривенно вводили 19 МБк ¹²³I с последующим наблюдением за распределением изотопа с помощью ОФЭКТ-КТ в течение 3 часов. Согласно полученным данным максимум накопления ¹²³I в опухоли наблюдался спустя 24 часа после введения полиплексов и составил 6-8% введенной дозы на грамм ткани, что позволило визуализировать опухоль. Был также оценен максимально достигаемый уровень накопления изотопа, который наблюдался в опухоли с постоянной экспрессией гена *НИС*: он оказался равным 22-28 % введенной дозы на грамм ткани. В контрольных группах, которым вводили полиплексы с неэкспрессирующейся ДНК или раствор перхлората натрия (ингибитор *НИС*), накопленная доза составляла 1-2,5% введенной дозы на грамм ткани. Кинетика накопления изотопа в опухоли вы-

ходила на плато спустя 90 минут после внутривенного введения ^{123}I и удерживалась на протяжении более 3 часов, что является достаточным временем для проведения ОФЭКТ-диагностики. Однократное введение полиплексов, доставляющих ген *ННС*, с последующим введением изотопа ^{211}At для терапии опухолей меланомы М3 показало значительную задержку роста опухолей по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, наши данные показали потенциальную возможность использования лигандированных полиплексов для специфичной доставки гена *ННС* в опухоли меланомы.

Ссылки:

[1] Durymanov M.O., Beletkaia E.A., Ulasov A.V., Khramtsov Y.V., Trusov G.A. et al. Subcellular trafficking and transfection efficacy of polyethylenimine-polyethylene glycol polyplex nanoparticles with a ligand to melanocortin receptor-1. *J Control Release*, 163(2), 2012, page 211- page 219.

РАЗРАБОТКА ЛИОФИЛИЗАТА НА ОСНОВЕ НАНОКОЛЛОИДА γ - Al_2O_3 МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Ильина, А.С. Рогов, Е.А. Нестеров,
В.Л. Садкин, Н.В. Варламова

*Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет,
г. Томск, svs1946@rambler.ru*

Проведенное изучение литературных данных по одному из наиболее перспективных направлений - диагностике различных заболеваний с использованием радиофармпрепаратов, показывает, что на сегодняшний день нанокolloидные препараты, меченные короткоживущим $^{99\text{m}}\text{Tc}$, наиболее широко используются в мировой практике для проведения диагностических исследований в онкологии, кардиологии, и других областях медицины.

Как показали предварительные исследования, выполненные сотрудниками ФТИ ТПУ, устойчивые коллоидные соединения могут быть получены путем проведения адсорбции восстановленного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на гамма-оксиде алюминия, который наряду с хорошими адсорбционными свойствами, обладает низкой токсичностью и низкой стоимостью. Такие исследования были проведены впервые в мировой практике.

Разработанная в ФТИ методика приготовления лимфотропного препарата на основе оксида алюминия и свежеприготовленных других реагентов трудно реализуема в условиях медицинских учреждений из-за отсутствия необходимого оборудования. Поэтому целью данной работы явилось исследование возможности приготовления устойчивого состава в виде стандартного лиофилизированного набора реагентов, при смешивании которого с элюатом технеция-99m, получался бы готовый радиофармацевтический нанокolloидный препарат с заданным размером частиц и медико-биологическими свойствами.

С целью получения стандартного набора к генератору технеция-99m было проведено предварительное изучение условий проведения лиофилизации раствора нанокolloида оксида алюминия. Найденны условия проведения лиофилизации, при соблюдении которых, после растворения лиофилизированных препаратов нанокolloида оксида алюминия во всех полученных растворах присутствует фракция 100 нм, что позволило провести работы по получению стандартных лиофилизированных наборов.

В процессе проведения дальнейших исследований найден оптимальный состав разрабатываемого лиофилизированного набора и предложена методика получения стандартного набора к генератору технеция-99m.

Медико-биологические испытания полученного стандартного лиофилизированного набора показали высокую эффективность данного препарата для визуализации лимфатических узлов. Средний уровень его накопления в лимфатическом узле составил порядка 6,0 % от общей введенной активности. Полученный результат в несколько раз превосходит стандартные требования к подобным препаратам (0,5 - 1,7 %) и доказывает его функциональную пригодность.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В.И.Чернов, И.Г.Синилкин, А.А.Тицкая, О.Д.Брагина, А.Ю.Ляпунов,
Н.В.Варламова, В.С.Скуридин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г.Томск, chernov@oncology.tomsk.ru, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г.Томск, svs1946@rambler.ru

Цель: разработка метода получения и доклинические испытания нового нанокolloидного радиофармацевтического препарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия для выявления сторожевых лимфатических узлов.

Синтезирован лимфотропный радиофармпрепарат на основе меченого ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$), нанокolloид с размером частиц от 50 до 100 нм, проведены его доклинические исследования. Основными предпосылками для использования наноразмерных порошков гамма-оксида Al_2O_3 в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc является его более низкая токсичность по сравнению с соединениями рения и сурьмы в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью.

Было показано, что радиофармпрепарат «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » активно поступает из места инъекции в лимфатическую систему и накапливается в сторожевом лимфатическом узле. Через 60-180 минут после подкожного введения РФП аккумуляция препарата в лимфоузле составляет 8,4-12,6% от введенной дозы. Исследуемый радиофармпрепарат не накапливается в лимфатических узлах 2-го и 3-го порядков. На основании полученных результатов доказана его функциональная пригодность для выявления сторожевых лимфатических узлов как скинтиграфически, так и интраоперационно.

Был проведен комплекс доклинического исследования общих и специфических видов токсичности. Радиофармпрепарат «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » не обладает токсичностью, кумулятивностью, иммуноксическими, мутагенными, аллергенными свойствами. В процессе оценки репродуктивной токсичности – показано токсическое воздействие радиофармпрепарата на развитие плода. На основании этого факта был сделан вывод о противопоказании применения препарат во время беременности.

В настоящее время идет подготовка к клиническим исследованиям радиофармпрепарата «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ». Производство и внедрение в клиническую практику радиофармацевтического препарата на основе меченого ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия позволит обеспечить улучшение качества оказания диагностических и лечебных вмешательств у онкологических больных за счет увеличения объема органосохраняющих операций, и как следствие, улучшение качества жизни пациентов.

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА СТАБИЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА (III) *IN VIVO* НА ТКАНЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ^{68}Ga -ЦИТРАТ

Лунёв А. С., Ларенков А. А., Клементьева О. Е., Кодина Г. Е.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, 15h33@rambler.ru

Одним из перспективных препаратов для ПЭТ-визуализации воспалений является ^{68}Ga -цитрат – аналог ^{67}Ga -цитрата, уже около сорока лет применяющегося в клинической практике ОФЭКТ-визуализации. Известно, что после его внутривенного введения, происходит реакция перелигандирования, и галлий связывается с трансферрином плазмы крови – белком острой фазы воспаления, подобно железу, после чего макромолекула доставляет радиометку в патологические очаги. Вместе с тем чрезмерное связывание галлия с трансферрином приводит к медленному клиренсу крови и соответственно более длительному периоду накопления в патологическом очаге – до 24-72 ч, что подразумевает необходимость откладывания процедуры сканирования и исключает возможность применения короткоживущего изотопа ^{68}Ga . Одним из путей решения этой задачи предполагается введение дополнительных химических агентов, которые будут конкурировать с радиоактивным галлием в присоединении к трансферрину крови. Учитывая, что наиболее близким к галлию по константе связывания с транспортными белками и другим физико-химическим свойствам является трехвалентное железо, было сделано предположение о возможности использования соединений последнего (цитрат железа (III)) для блокирования металлсвязывающей способности трансферрина крови, как способа коррекции фармакокинетики ^{68}Ga -цитрата в сторону ускорения клиренса крови и накопления в очаге воспаления.

Материалы и методы. Неинвазивную ПЭТ-визуализацию проводили на нелинейных мышцах-самках (45 шт.) массой $20,3 \pm 1,7$ г с моделями воспалений (асептическое мягких тканей, септическое легких, остеомиелит) с применением ^{68}Ga -цитрата без и с дополнительным введением цитрата стабильного железа (III) на ПЭТ-сканере для лабораторных животных PET/X-RAY Genisys4 (Sofie Bioscience, США) с последующей реконструкцией и количественным анализом изображений. Процедуру сканирования выполняли через 30, 60 и 120 минут после внутривенной инъекции. Время сканирования 10 минут.

Результаты и обсуждения. Внутривенное введение физиологически приемлемого соединения цитрата железа (III), блокирующего металлсвязывающую способность трансферрина крови, как предварительно, так и совместно с радиофармпрепаратом ^{68}Ga -цитрат позволило уже в первые часы после введения лабораторным животным значительно снизить активность радионуклида ^{68}Ga в крови (на $87,5 \pm 5,3\%$) и повысить накопление ^{68}Ga -цитрата в очаге воспаления в 3-5 раз. Следует отметить, что нет статистически достоверной разницы между накоплением препарата в патологическом очаге для различных моделей воспаления, так как ПЭТ-визуализация с применением препарата ^{68}Ga -цитрат направлена на индикацию воспалительных процессов, а не на их дифференциальную идентификацию.

Вывод. Дополнительное введение цитрата железа (III) обеспечивает возможность ранней визуализации экспериментальных очагов воспаления (через 30-60 минут после введения) и получении ПЭТ-изображений с увеличенной информативностью.

МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РФП

С.В.Сэмпан, И.А.Харитонов, А.В.Заневский

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им.Д.И.Менделеева», Санкт-Петербург, ssv@vniim.ru

С.В. Коростин, Н.С.Божко

ООО "НТЦ Амплитуда", Зеленоград, info@amplituda.ru

Для метрологического обеспечения измерений активности радионуклидов в РФП необходимо выполнение следующих условий: воспроизведение единицы активности радионуклидов, применяемых в РФП, Государственным первичным эталоном и создание вторичных и рабочих эталонов для осуществления поверки дозкалибраторов в радиологических лабораториях. ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им.Д.И.Менделеева» (ВНИИМ) в рамках ключевых сличениях ВІРМ.RI(II)-К4.Тс-99m и ВІРМ.RI(II)-К4.F-18 (13 участников) провел измерения активности Тс-99m и F-18 методом 4π-счета высокой эффективности с расширенной неопределенностью 2%. Предварительные итоги сличений подтвердили заявленные неопределенности измерений. Для передачи единицы от Государственного первичного эталона активности радионуклидов во ВНИИМ используются вторичный и рабочий эталоны на базе радиометров-дозкалибраторов Fidelis и РИС-А1Э. Разработана и утверждена методика калибровки радиометров-дозкалибраторов в качестве рабочих эталонов 1 и 2 разрядов, что позволяет оснастить ЦСМ рабочими эталонами для поверки рабочих дозкалибраторов, применяющихся в медицинских учреждениях по всей стране. Планируется также, что рабочий эталон 1 разряда дозкалибратор РИС-А1Э будет аттестован в НТЦ «Амплитуда», что позволит НТЦ «Амплитуда», как производителю приборов, калибровать выпускаемые дозкалибраторы, предназначенные для ЦСМ, в качестве рабочих эталонов 2 разряда, предназначенных для поверки приборов, эксплуатирующихся в радиологических лабораториях.

Одной из особенностей дозкалибраторов, проявляющихся, в частности, при испытаниях в целях утверждения типа, является большой диапазон измеряемых активностей: от сотен кБк до сотен ГБк. В связи с этим, при испытаниях радиометров РИС-А (НТЦ «Амплитуда») была разработана методика определения предела допускаемой погрешности радиометров-дозкалибраторов при активностях до 10 Ки (370 ГБк). Методика основана на определении зависимости показаний измеряемой активности радиометра от объема радионуклида с использованием поверенных дозаторов и весов. Внизу диапазона активности было проведено сличение рабочего дозкалибратора с эталонным дозкалибратором. Экспериментальные исследования проводились с радионуклидами Тс-99m, I-123, F-18 и I-131 (до 18 ГБк) (до 370 ГБк). Энергетический диапазон проверялся с применением источников I-125 (минимальная энергия гамма-излучения – 27,2 кэВ) и Th-228 (максимальная энергия гамма-излучения – 2614 кэВ).

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время разработано метрологическое обеспечение измерений активности радионуклидов в РФП на всех стадиях от испытаний средств измерений в целях утверждения типа до последующей поверки в процессе эксплуатации.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДОВ И ПАРАМЕТРОВ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ И ПРИМЕНЕНИИ РФП

С.В. Коростин

ООО "НТЦ Амплитуда", Зеленоград, s.korostin@amplituda.ru

Измерения активности радионуклидов и параметров ионизирующих излучений проводятся при производстве и применении РФП проводятся в рамках контроля качества и радиационного контроля. Поскольку эти измерения относятся к области здравоохранения, то в соответствии с требованиями Федерального закона 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» они подлежат государственному регулированию в области обеспечения единства измерений (ГРОЕИ). Это означает, что измерения должны проводиться поверенными средствами измерений утвержденного типа по аттестованным методикам и с обеспечением прослеживаемости, т.е. установлением и документальным подтверждением их связи с государственным первичным эталоном соответствующей единицы величины посредством сличений, проверок или калибровок. В соответствии с перечнем, утвержденным Минздравом РФ Приказом №81н, единственным видом измерений при контроле качества РФП подлежащим ГРОЕИ является измерение «активности радионуклидов в препаратах, применяемых для микробиологических исследований, диагностики и лечения заболеваний».

В докладе показано, что при использовании радиометров активности (дозкалибраторов) необходимо обеспечивать прямую передачу единицы измерения (Бк) с Государственного первичного эталона рабочим средствам измерений по каждому радионуклиду из применяемых в клиниках РФП как при градуировке, так и при проверке. Для градуировки возможным способом является измерение активности аликвоты РФП методом компарирования с эталонным источником, поверенным в соответствии с Государственной поверочной схемой. Другой возможный вариант, применяемый также и при проверке – сличение радиометра с эталонным.

Помимо подлежащих ГРОЕИ измерений, существуют также требования к измерениям активности и производных величин (радиохимическая и радионуклидная чистота), определяемые Государственной фармакопеей и Приказами Минздрава РФ. В докладе анализируется соотношение этих требований с ГРОЕИ.

В области радиационного контроля при производстве и применении РФП законодательно-нормативная база определяет подлежащими ГРОЕИ измерения эквивалентов доз и плотности потока альфа- и бета-частиц. В докладе проанализированы соотношения этих измерений с нормативными требованиями и с требованиями, предъявляемыми к средствам измерений Минздравом РФ. Показано, что специфика радионуклидов, применяемых в РФП, в том, что кроме бета-гамма и бета-излучающих радионуклидов, контроль загрязненности персонала которыми контролируется по плотности потока бета-частиц, широко применяются гамма-излучающие изотопы, контроль загрязнения которыми возможен только дозиметрическими измерениями. Проанализировано состояние этих измерений в настоящее время.

РАДИОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ЗАВОДА «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»

Дерзский Г.Э., Нагурный О.А.

Завод «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, г. Москва, derzskiy.ge@fcp.ru

Контроль качества является неотъемлемой частью производства радиофармпрепаратов (РФП) на заводе «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. Одной из составляющих контроля являются радиометрические измерения, проводимые на различных стадиях: анализ поступившего радиоактивного сырья, включающий в себя измерение активности, проверку подлинности по радионуклиду; анализ на радионуклидные примеси; анализ полупродуктов и готового продукта. Радиометрический контроль проводится квалифицированным персоналом на имеющемся на предприятии современном оборудовании, проходящем регулярную поверку и калибровку. Все анализы проводятся непосредственно во время выпуска РФП по методикам, прошедшим аттестацию и валидацию.

Определенные характеристики радионуклидов накладывают особые условия на способы измерения активности в том или ином препарате. Активность препаратов с гамма-излучающими радионуклидами (^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I и др.) измеряется на гамма-спектрометре с полупроводниковым германиевым детектором или дозкалибраторе (в зависимости от поставленной задачи и условий). Анализ подлинности по радионуклиду по линиям спектра излучения проводится на гамма-спектрометре.

Для измерения активности бета-излучающих радионуклидов (^{89}Sr) используется бета-спектрометр с детектором из кристалла на основе NaI. Несмотря на то, что ^{89}Sr является бета-излучателем, у него имеется жесткая гамма-линия малой интенсивности, поэтому его можно идентифицировать на гамма-спектрометре при длительной экспозиции образца. Для того чтобы исключить бета-спектр и не перегружать детектор спектрометра, используется специальный контейнер из свинца на подставке из плексигласа, благодаря которому удается определить искомую линию.

Природа бета-излучения вносит значительную ошибку в измерение активности на дозкалибраторе. Это связано с тем, что в таком случае большую роль играет форм-фактор, а именно объем препарата и геометрические размеры флакона. Эта ошибка учитывается при измерении, а суммарная погрешность не превышает предельно допустимой (10% согласно НД).

Для измерения активности на гамма-спектрометре согласно методике подготавливаются специальные образцы, помещаемые над детектором на расстоянии, позволяющим считать их точечными, и проводить измерения с погрешностью не более 5%.

Таким образом, существующие методы полностью соответствуют поставленным задачам, а именно проведению радиометрического контроля на производстве РФП согласно требованиям Государственной Фармакопеи РФ.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Г.Е.Кодина, А.О.Малышева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г. Москва, an-malysheva@yandex.ru

В соответствии с Федеральным Законом РФ «О лекарственных средствах» от 12.04.2010 № 61-ФЗ для государственной регистрации лекарственного средства заявитель представляет определенные документы – регистрационное досье. Структура регистрационного досье предусматривает наличие данных о валидации аналитических методик. Аналитические методы начинают применяться на стадии разработки и продолжают использоваться при серийном выпуске фармацевтической продукции. Процесс валидации является важной частью системы обеспечения контроля качества, обязательной в практике качественного производства лекарственного. Использование валидированных методик – это уверенность в достоверности результатов.

При валидации аналитической методики определяются следующие параметры: специфичность, правильность, внутренняя прецизионность (повторяемость), межлабораторная прецизионность (воспроизводимость), предел количественного обнаружения, линейность, диапазон применения методики, робастность. Критерии приемлемости для перечисленных валидационных характеристик устанавливаются в разрабатываемом валидационном плане.

Одним из важнейших параметров, определяющих качество радиофармацевтического препарата, является его радиохимическая чистота (РХЧ). В случае невозможности определения РХЧ проводят определение содержания радиохимических примесей (РХП). В настоящее время для определения РХЧ или РХП используются преимущественно следующие методы – бумажная хроматография, ТСХ, БТСХ (ITLC), ВЭЖХ, электрофорез.

Значение параметра РХЧ (РХП) жестко нормировано нормативным документом производителя (ФСП). РФП с показателем РХЧ ниже нормированного запрещен к применению в медицинском учреждении. Кроме того, невозможно синтезировать РФП с точно заданным значением РХЧ (тест на линейность). Не существует стандартных образцов, которые должны быть использованы для выполнения теста на специфичность. Стандартные образцы должны быть использованы для четкой идентификации пятен в испытуемом образце. Все перечисленные факторы значительно усложняют валидацию аналитической методики определения РХЧ, а порой и существенно модифицируют подходы к выполнению некоторых тестов (тест на линейность и правильность).

При валидации методики определения РХЧ особое внимание должно быть обращено на оценку робастности методики. Препъявляемые жесткие требования к оценке робастности обеспечивают достоверность полученных данных (отсутствие «выпадений»). Робастность методики должна быть оценена уже на стадии фармацевтической разработки или оптимизации лекарственной формы. Поэтому актуальной задачей современности является разработка нового методологического подхода к валидации методик определения качества РФП, который должен существенно отличаться от подхода к валидации для обычных лекарственных средств.

В докладе рассмотрены конкретные примеры валиции методик определения РФП различного назначения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХРОМАТОГРАММ-СКАНЕРА ГАММА-СКАН 01А ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЙ РХЧ РФП НА ОСНОВЕ ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{123}I , ^{18}F .

С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин,

ООО "НТЦ Амплитуда", Зеленоград, info@amplituda.ru

Г.Е. Кодина, А.О. Малышева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, gkodina@yandex.ru

О.А. Нагурный

ФГУП ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины», филиал «Завод Медрадиопрепарат» ФМБА России, Москва, nagurnyu@fjcp.ru

Одной из составляющих контроля качества радиофармпрепаратов (РФП) является определение радиохимической чистоты (РХЧ) – доли активности радионуклида, присутствующего в препарате в нужной химической форме. Для этого, как правило, используют метод тонкослойной планарной хроматографии. Достаточно жесткие критерии для РХЧ современных РФП (на уровне 95-99%) определяют ряд требований к методическому и приборному обеспечению данного вида измерений, в частности, необходимость измерения РХЧ с точностью, превышающей возможную точность передачи единиц активности от эталона. Использование хроматограмм-сканеров для анализа полос тонкослойной или бумажной хроматографии при определении РХЧ РФП предпочтительнее по сравнению с методом радиометрии с точки зрения удобства использования и обеспечения радиационной безопасности, однако привносит дополнительную неопределенность в результат измерений.

При разработке сканера "Гамма-Скан 01А" была впервые построена математическая модель измерений РХЧ, как того требует руководство по выражению неопределенности измерения (GUM), и произведен анализ основных источников неопределенности. Конструкция прибора разрабатывалась таким образом, чтобы минимизировать воздействие влияющих факторов на результат измерений РХЧ, а в методическом обеспечении прибора предусмотрены алгоритмы учета этого воздействия. При разработке математической модели измерений учитывались следующие влияющие на результат измерений факторы: статистические вариации регистрируемой скорости счета; взаимовлияние участков хроматографической полоски друг на друга; мертвое время детектора и вариации статистической загрузки в разных точках хроматограммы; конечное пространственное разрешение сканера; нестабильность работы, включая дрейф коэффициента усиления, неравномерность движения и т.п.; воспроизводимость физико-химических процессов при хроматографировании.

Для ряда препаратов были проведены сравнительные испытания различных методов измерения РХЧ.

Разработанное аппаратное и методическое обеспечение позволяет проводить измерения РХЧ с расширенной неопределенностью 0,2 - 1 % на уровне 99 – 100 %, что позволяет достоверно делать заключения о соответствии РФП требованиям фармакологических статей.

РАЗВИТИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

О.Н. Илющенко, М.О. Воронина, М.Г. Салищева, С.В. Лосева, О.А. Нагурный

*ФГУП Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины,
ФМБА России, филиал «завод Медрадиопрепарат», г. Москва, loseva_s@mail.ru*

Развитие ядерной медицины неразрывно связано с совершенствованием производства радиофармацевтических препаратов (РФП). Контроль качества является определяющим этапом процесса производства всех лекарственных препаратов. Основными методами контроля качества лекарственных препаратов являются физико-химические и химические методы (аналитические методы).

Радиофармацевтические препараты, ввиду наличия в их составе радионуклида, обладают рядом особенностей: являются источниками ионизирующего излучения, изменяют свои характеристики во времени, могут иметь очень короткие сроки годности. Поэтому к аналитическим методам, которые применяются для контроля качества РФП, предъявляются особые требования: экспрессность, минимальный объем пробы, минимальное количество этапов и времени пробоподготовки, возможность реализации метода с использованием защитного оборудования (боксов, экранов), возможность автоматизации метода с использованием дистанционно управляемого оборудования, возможность использования модельных систем для валидации методов.

Цель данной работы – анализ развития физико-химических и химических методов контроля качества РФП на примере отдела контроля качества – лаборатории контрольных измерений (ОКК-ЛКИ) завода «Медрадиопрепарат», филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России.

Завод «Медрадиопрепарат» уже более 47 лет является крупнейшим в России производителем радиофармацевтической продукции. В настоящее время предприятие производит целый ряд радиофармпрепаратов на основе различных радионуклидов: ^{131}I , ^{123}I , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{111}In . Для контроля качества выпускаемых РФП, на заводе был создан и активно функционирует отдел контроля качества. В настоящее время ОКК-ЛКИ оснащен самым современным оборудованием, в отделе осуществляется совершенствование и ревалидация ранее применяемых методик, а также разработка и внедрение новых методов анализа РФП.

В рамках данной работы проведена сравнительная оценка аналитических методов, применяемых в ОКК-ЛКИ, на соответствие современным требованиям Государственной Фармакопеи России, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США, определены границы применимости методов для анализа контролируемых показателей РФП, выявлены проблемные стороны, предложены пути решения и выбраны наиболее перспективные направления развития аналитических методов применительно к контролю качества РФП.

Совершенствование методов аналитического контроля способствует повышению качества РФП и достижению большей стабильности технологических процессов. Это совершенствование идет в направлении автоматизации серийных анализов, более широкого использования дистанционных инструментальных методов и включения ЭВМ в цикл управления технологическим процессом на основе данных аналитического контроля.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА, МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ.

С.И. Сазонова, Ю.Н. Ильющенкова, Н.В. Варламова, Ю.Б. Лишманов,
К.В. Завадовский, Н.Ю. Ефимова, Ж.В. Веснина, В.В. Саушкин, Ю.В. Саушкина,
М.О. Гуля, А.В. Мочула, Я.А. Пешкин.

НИИ кардиологии, Томск, biofizik85@mail.ru

Диагностика воспалительных процессов бактериальной этиологии остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Ее решением может служить применение скintiграфии с использованием нового поколения радиофармпрепаратов (РФП) на основе меченных изотопной меткой антибиотиков, специфично накапливающихся в очагах инфекционного воспаления. Нами были предложены методы синтеза и анализа РФП из указанной группы – цiproфлoксaцинa, меченного ^{99m}Tc . Актуальным являются доклинические испытания данного радиодиагностического средства, включающие в себя, в том числе, исследование механизма его действия и функциональную пригодность.

Цель. Исследовать механизм действия и функциональную пригодность цiproфлoксaцинa, меченного ^{99m}Tc .

Материалы и методы. Нами была исследована антибактериальная активность цiproфлoксaцинa, готового РФП и реагента для его приготовления. Контроль антимикробной активности проводили с использованием суточной бульонной культуры *S. Aureus*, которую засевали в чашку Петри на поверхность МПА газонем. Сверху накладывали стерильные диски, смоченные растворами субстанции цiproфлoксaцинa, реагентом для приготовления РФП и готовым РФП. В качестве контроля использовали коммерческий диск с цiproфлoксaцином.

Кроме того, нами была определена степень связывания РФП с живой бактериальной культурой. Для этого в стерильные флаконы вливали по 0,7 мл живой бактериальной культуры, инактивированной культуры и резистентной культуры *S. Aureus*. Затем во флаконы добавляли по 1 мл (20 МБк) ^{99m}Tc -ЦФ, суспензию инкубировали в термостате при 37⁰С в течение 15, 30 и 60 мин. Функциональную пригодность РФП исследовали на моделях абсцесса бедра у крыс, после внутривенного введения индикатора в дозе 5,3МБк/кг. Запись скintiграфических изображений выполняли через 1 ч и 18ч после инъекции на гамма камере «Phillips Forte».

Результаты. По данным нашего исследования, введение в структуру цiproфлoксaцинa молекулы ^{99m}Tc не влияет на его бактерицидные свойства. Разрабатываемый РФП взаимодействует с микроорганизмами за счет его связывания с ферментом ДНК-гиразой. Меченный ^{99m}Tc антибиотик в одинаковом количестве накапливается в живой, убитой и резистентной культурах стафилококка, а свободная изотопная метка ^{99m}Tc ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}$) не обладает тропностью к бактериям *St. Aureus*. В эксперименте *in vivo* очаг воспаления визуализировался у всех крыс через 1 ч после введения РФП. Коэффициент очаг/здоровая ткань составил $1,61 \pm 0,15$. Через 18 ч после введения аккумуляция РФП сохранилась, коэффициент очаг/здоровая ткань составил $1,52 \pm 0,13$. Таким образом, визуализация очага инфекционного воспаления при помощи данного РФП возможна и через 1 и через 18 ч после инъекции РФП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЬНЫХ НАНОТРАНСПОРТЕРОВ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЭМИТТЕРА ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ – ИНДИЯ-111 В ЯДРА РАКОВЫХ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

Т.А. Сластикова^{1*}, А.А. Розенкранц^{1,2}, Т.Н. Лупанова, А.С. Соболев^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена
Российской академии наук, Москва;

2 – Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
Биологический факультет, кафедра биофизики, Москва

*эл. почта: slacya@gmail.com

Эмиттеры электронов Оже, характеризующиеся чрезвычайно коротким пробегом испускаемых электронов, приобретают очень высокую цитотоксичность в случае их распада в непосредственной близости от ядерной ДНК. Будучи доставленными в ядра раковых клеток подобные агенты могут стать практически идеальным средством уничтожения единичных раковых клеток или их небольших скоплений (микрометасты) с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей. Для направленной доставки таких агентов в заданный компартмент (ядро) клеток-мишеней мы разработали модульные нанотранспортеры (МНТ). Функциональные модули, входящие в состав МНТ, обеспечивают последовательное взаимодействие транспортера со специфическими клеточными системами, обеспечивающими тот или иной этап внутриклеточного транспорта присоединенного к транспортеру цитотоксического агента от поверхности в ядро клетки-мишени.

Целью работы была разработка эффективного метода присоединения эмиттера электронов Оже индия-111 к МНТ и последующее исследование его эффективности на различных линиях раковых клеток. Для присоединения индия-111 был выбран хелатирующий агент на основе 1,4,7-триазоциклононан-1,4,7-триуксусной кислоты (НОТА), образующий стабильный комплекс с индием, и два разных типа МНТ, отличающихся лигандным модулем (эпидермальный фактор роста (ЭФР) или альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ)), обеспечивающим их специфичность к определенным типам раковых клеток.

Мечение МНТ индием-111 осложнялось тем фактом, что в условиях, благоприятных для проведения реакции мечения (рН 4,5-5,5), МНТ малорастворим (рI = 5,7). Были подобраны условия проведения реакции, дающие 95% выход меченого МНТ с удельной радиоактивностью до 60 мКи/мг без дальнейшей очистки. Полученные ¹¹¹In-МНТ эффективно накапливались в клетках, экспрессирующих целевые рецепторы (рецепторы ЭФР/меланокортиновые рецепторы 1-го типа). По результатам проведенного исследования цитотоксического действия ¹¹¹In-МНТ на различных линиях раковых клеток в культуре (эпидермоидная карцинома, рак мочевого пузыря, меланома) показано, что эффективность цитотоксического действия индия-111 при его доставке МНТ усиливается до 70 раз по сравнению с неспецифическим и не накапливающимся в клетках и, соответственно, ядрах, контролем – ¹¹¹In-ЭДТА.

Результаты работы свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования терапевтического применения МНТ для эффективной доставки индия-111 в ядра раковых клеток-мишеней.

ТЕХНОЛОГИЯ СИНТЕЗА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА, МЕЧЕННОГО ЙОДОМ-124, ДЛЯ ПЭТ-ДИАГНОСТИКИ HER2-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.А. Артемьева, А.А. Кузнецов, А.А. Молин

ООО «АНТек», Москва, VAArtemeva@gmail.com

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, и их суммарная доля превышает 35%. Ежегодно в России выявляется более 55 тысяч больных раком молочной железы, при этом более 22 тысяч из них умирают.

Исследуемый лекарственный препарат ^{124}I -С6.5db представляет собой меченый йодом-124 anti-HER2 димер scFv фрагмента антитела против белковых трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа HER-2/neu или cerbB2. Основной областью применения является ПЭТ-диагностика HER2-позитивных опухолей молочной железы.

Под действием опухолевых процессов в молочной железе происходит гиперэкспрессия рецептора HER2 (у 25–30% пациентов). Фрагмент антитела (С6.5diabody) имеет высокое сродство к данному рецептору и специфически связывается с его структурой на поверхности злокачественных клеток опухоли. Радиоизотопная составляющая препарата (йод-124) позволяет осуществлять ПЭТ-визуализацию раковых очагов.

В рамках доклинических исследований безопасности лекарственного препарата на основе антитела, меченого йодом-124, установлено, что исходные антитела и препарат « ^{124}I - С6.5db» не обладают общей и специфической токсичностью при внутривенном введении, а также цитотоксичностью *in vitro*.

При внутривенном введении мышам в диапазоне доз 1,3 - 13 мг/кг с объемной активностью ^{124}I – 5,2 – 52,0 МБк/мл и крысам в диапазоне доз 8,9 МБк/кг массы тела крысы (2,2 МБк на животное массой тела 250 г), ЭД10 – 89,0 МБк (22,3 МБк на животное) гибели животных не отмечалось. За 48 часов после введения, из организма выводится около 95,7% от введенной активности.

Во время эксперимента не отмечено ни одного летального исхода (значение ЛД₅₀ не выявлено). Концентрация антител, равная 3,0 мг/мл, что соответствует ЭД10, являлась максимально достижимой в условиях проведенных исследований.

Животные, получавшие лекарственный препарат, по поведению и внешнему состоянию (вес, объем потребляемого корма и воды и пр.) не отличались от животных контрольной группы.

При микроскопировании монослоя HER2–культур клеток ни для одной исследованной концентрации антител не отмечено изменения общей морфологии, вакуолизации, расщепления, отслоения от дна культурального флакона или лизиса. Количество жизнеспособных клеток в поле зрения микроскопа составляло более 80%.

На основании клинических исследований рецептор HER2 был признан перспективной мишенью для противоопухолевой терапии и диагностики. Именно сверхэкспрессия рецепторов HER2 на мембранах опухолевых клеток позволит осуществить высокоспецифичную визуализацию HER2 позитивных опухолей.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ЛАЛ-ТЕСТ.

Г.Л. Кашапова, И.В. Безчервгная, Н.А. Гимадинова, Р.С. Куртасанов, Т.Н.Светлакова.

*Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ,
г.Казань, radiochemkazan@mail.ru*

Испытание на содержание бактериальных эндотоксинов в радиофармпрепаратах (РФП) является более предпочтительным по сравнению с пирогенностью из-за высокой чувствительности и скорости проведения анализа. Испытания проводят в соответствии со статьей «Бактериальные эндотоксины» (ОФС 42-0062-07) методом ЛАЛ-тест на приборе Endosafe®PTS компании Charles River. Для данного метода характерны максимальная автоматизация и стандартизация процедуры анализа, упрощенное и быстрое проведение испытания.

Расходные материалы, используемые для проведения анализа: ЛАЛ-вода, депирогенизированные пробирки, стерильные наконечники для дозаторов и специальные калиброванные картриджи с различным фиксированным диапазоном измерений:

0,01ЕЭ/мл-1,0ЕЭ/мл ($\lambda=0,01ЕЭ/мл$);

0,05ЕЭ/мл-5,0 ЕЭ/мл ($\lambda=0,05ЕЭ/мл$);

0,1ЕЭ/мл-10,0ЕЭ/мл ($\lambda=0,1ЕЭ/мл$), где λ - чувствительность картриджа.

Достоинство работы с картриджами («ЛАЛ-тест»/Ситников А.Г./ Периодический бюллетень для специалистов, работающих в области фармации, медицины и биологии, №1(16)-2007г.) - проверка возможности ингибирования реакции («Мешающие факторы») при каждом анализе и подтверждение заявленной чувствительности. Все результаты испытаний (на примере фтордезоксиглюкозы F¹⁸ разведенной в 200раз) отображаются на дисплее прибора:

- содержание эндотоксинов в образце (Sample Value).....<10,0EU/ml

Содержание эндотоксинов в положительном контроле (Spike Recovery) **должно быть в пределах от 50% до 200%**.....121% Pass

- значение положительного контроля менее 50% указывает на наличие «Мешающих факторов», для преодоления которых необходимо разведения препарата.

- **подтверждение** о корректном проведении теста (Test Suitability).....**Pass**

Причиной некорректного проведения теста может быть ошибка оператора или низкое значение (<50%) положительного контроля.

- разведение (Dilution).....200

Разведение пробы проводят **строго ЛАЛ-водой** в депирогенизированной пробирке.

В результате экспериментальных исследований содержания бактериальных эндотоксинов в РФП фтордезоксиглюкоза F¹⁸ установлено:

- предпочтительно использование картриджей **0,05ЕЭ/мл-5,0 ЕЭ/мл**,

- разведение в **100** или **200**раз.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ПРОБЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ-ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА

И.В. Беззвертная, Г.Л. Кашапова, Н.А. Гимадинова, Р.С. Куртасанов, Т.Н.Светлакова.

*Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г.Казань, r
radiochemkazan@mail.ru*

В соответствии с ОФС 42-0062-07 показатель «Бактериальные эндотоксины» обязателен для всех лекарственных средств, предназначенных для парентерального (внутривенного) применения, включая и все радиофармпрепараты (РФП). Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив) или *Tachypleus tridentatus* (ТАЛ-реактив). ЛАЛ-реактив специфически реагирует с бактериальными эндотоксинами, в результате ферментативной реакции происходит изменение реакционной смеси пропорциональное концентрации эндотоксина. Существуют три основных подхода проведения данного испытания: гель-тромб тест, основанный на образовании геля; турбидиметрический метод, основанный на появлении мутности после расщепления субстрата содержащегося в ЛАЛ-реактиве, хромогенный метод, основанный на появлении окрашивания после расщепления синтетического пептид-хромогенного комплекса. Учитывая специфику РФП (радиоактивность и короткий период полураспада изотопов) необходимо применение экспресс-методов анализа, которым является турбодиметрический метод, проводимый на приборе Endosafe®PTS компании Charles River. Такой метод определения носит название ЛАЛ-тест и является на сегодняшний день наиболее надежным, оптимальным по времени и перспективным способом проверки потенциальной пирогенности РФП.

Обязательное условие для проведения ЛАЛ-теста и интерпретации результатов - правильная подготовка пробы: расчет максимально допустимого разведения (МДР) и разведение пробы для устранения мешающих факторов.

При анализе неразведенного РФП (фтордезоксиглюкоза F^{18} и метионин C^{11}) нами отмечено ингибирование реакции появления мутности, которое не позволяет правильно оценить результат и подтверждает наличие мешающих факторов. Для преодоления этого необходимо разведение препарата с учетом МДР, которое рассчитывают по формуле:

$МДР = ПСБЭ/\lambda$, где ПСБЭ-предельное содержание бактериальных эндотоксинов в РФП,

λ -чувствительность картриджа. Для картриджей с диапазоном измерений 0,05-5,0 ЕЭ/мл $\lambda=0,05ЕЭ/мл$.

Согласно ОФС 42-0062-07 для всех РФП, вводимых парентерально, $ПСБЭ=175/V$, где V- наибольшая по объему доза препарата с наименьшей объемной активностью в конце срока годности составляет 10мл (ОФС Радиофармацевтические препараты 42-0073-07). Учитывая максимально возможный объем наполнения виалы (15мл) при фасовке синтезируемых нами РФП значение ПСБЭ =11,7 ЕЭ/мл. Исходя из расчета МДР=234.

Экспериментальным путем нами установлены оптимальные степени разведения в **100раз** и в **200раз**, устранившие мешающие в ходе реакции факторы. Также достоинством проведения анализа в данном разведении является **значительное снижение** дозовой радиационной нагрузки на оператора.

ЗАДАЧИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Е.С. Гурова, Е.В. Дементьева, О.Н. Илющенко, О.А. Нагурный

*ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»
ФМБА России, г. Москва, gurova@fcpr.ru, dementeva.ev@fcpr.ru*

Ядерная медицина – актуальное и востребованное направление современной медицины, использующее радиофармацевтические препараты (РФП) для диагностики и терапии в различных областях медицины. Применение РФП возможно и целесообразно лишь при соблюдении ряда требований, обеспечивающих безопасность пациента.

Из-за трудностей проведения полной деkontаминации производственной среды микробиологические методы контроля качества занимают особое место, которое обусловлено спецификой самого объекта исследования – живого микроорганизма, являющегося неотъемлемой составляющей нормальной микрофлоры человека. При этом возникает необходимость обеспечения максимальной точности и надежности методов микробиологического контроля объектов производственной среды и готового препарата.

Контроль качества РФП в условиях использования фармакопейных микробиологических методов анализов (Стерильность ОФС 42-0066-07, Бактериальные эндотоксины ОФС 42-0062-07) приводит к отсроченности получения результатов в связи с коротким сроком годности большинства препаратов. Решением проблемы гарантии безопасности РФП в данном случае становится обеспечение стабильности условий производства, выявление начальных отклонений и выработка корректирующих действий до возникновения ситуации, приводящих к несоответствию микробиологической чистоты требованиям НД.

Радиофармацевтические препараты занимают особое место на рынке лекарственных средств и являются основным средством для исследования, диагностики и лечения социально значимых заболеваний, зачастую связанных с пониженным иммунитетом и высокой восприимчивостью к контаминирующим агентам, в том числе и бактериальным эндотоксинам, обладающим выраженным пирогенным эффектом. Стоит отметить, что эндотоксины грамотрицательных бактерий остаются биологически активными молекулами и после гибели бактерий, что обуславливает их возможное присутствие в готовых лекарственных формах. Таким образом, успешной практикой, выработанной микробиологическим контролем на заводе «Медрадиопрепарат» является предварительная оценка бионагрузки РФП до стерилизации, а так же определение видового состава микроорганизмов, выявленных в процессе мониторинга производственной среды.

Контроль качества РФП по микробиологическим показателям связан с влиянием ионизирующего излучения на персонал. Минимизация негативного воздействия осуществляется за счет использования защитного оборудования при проведении микробиологического контроля, что накладывает ряд особенностей на методологию проведения анализов. Решением данного вопроса в условиях производства РФП занимается группа микробиологического контроля отдела контроля качества - лаборатория контрольных измерений филиал Федерального центра завод «Медрадиопрепарат».

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЭМИТТЕРА ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ ^{67}Ga , ДОСТАВЛЯЕМОГО МНТ В ЯДРА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, НА МОДЕЛЯХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Т.Р. Камалетдинова*, Е. Кумариану#, Т.А. Слостникова*, С.Г. Цао#,
А.А. Розенкранц*+, Т.Н. Лупанова*, М.Р. Залутски#, А.С. Соболев*+

* ИБГ РАН, Москва, Россия; + МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; # Медицинский центр
университета Дюка, Дюрам, Северная Каролина, США; kamaletdinovat@gmail.com

Электроны Оже, обладая высокой линейной передачей энергии и малым пробегом, представляют существенный интерес в качестве лекарственного средства при лечении заболеваний, где повреждение соседних нераковых клеток может приводить к серьезным дисфункциям. Однако из-за малого радиуса поражающего действия электронов Оже возникает необходимость доставки их эмиттеров в непосредственную близость к молекулам, повреждение которых было бы смертельным для клетки. Такой молекулой является клеточная ДНК. Доставка терапевтических средств в ядра целевых клеток может осуществляться с помощью модульных нанотранспортеров (МНТ), благодаря их способности связываться с интернализуемыми рецепторами, сверхэкспрессированными на клетках злокачественных новообразований, и проникать внутрь клетки, затем выходить из эндосом в цитозоль, где они взаимодействуют с импортинами, после чего попадать в ядра клеток.

Среди недугов, при лечении которых повреждение соседних клеток может приводить к значительным расстройствам, особое место занимают новообразования головного мозга. Глиобластома представляет собой один из наиболее агрессивных типов раков, обладающий высокой скоростью интерцеребрального роста, с практически 100% смертностью. В данной работе для оценки цитотоксического и терапевтического действия эмиттера электронов Оже ^{67}Ga была выбрана модель глиобластомы человека.

Эксперименты, проведенные на культуре клеток с высокой экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР), показали, что D_{37} для ^{67}Ga , присоединенного к МНТ с ЭФР (^{67}Ga -МНТ-ЭФР) с помощью бифункционального хелатора, в 385 раз ниже, чем для ^{67}Ga присоединенного к ЭДТА и в 13 раз ниже, чем для ^{67}Ga , присоединенного к ЭФР человека. Оценка распределения активности после внутриопухолевого введения в подкожный ксенотрансплантат глиобластомы человека у бестимусных мышей ^{67}Ga -НОТА-МНТ-ЭФР показала, что активность остается локализованной в опухоли, незначительное накопление ^{67}Ga наблюдалось лишь в печени. При однократном внутриопухолевом введении ^{67}Ga -НОТА-МНТ-ЭФР отмечалось торможение роста опухолей, которое достигало 75% при дозе 100 мКи на животное или уменьшение их размеров вплоть до полного исчезновения. Медианная продолжительность жизни составила 21 день для группы с дозой 100 мКи, 16 дней – в группе с дозой 400 мКи и 9 дней – в контрольной группе.

Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего исследования модульных нанотранспортеров с присоединенным эмиттером электронов Оже для лечения опухолей с повышенной экспрессией рецептора ЭФР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАДИОКОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ МОДУЛЬНОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ КОНСТРУКЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛИГАНД – ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Т.А. Кармакова¹, М.С. Воронцова¹, Н.Б. Морозова¹, Е.А. Плотникова¹, Р.И. Якубовская¹, О.А. Сморианова², М.В. Петриев², А.А. Розенкранц^{3,4}, Т.А. Слестникова³, Т.Н. Лупанова³, А.С. Соболев^{3,4}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: raisayakub@yandex.ru; ²Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: petriev@mrc.obninsk.ru; ³Институт биологии гена РАН, Москва, e-mail: alsobolev@yandex.ru; ⁴Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: alsobolev@yandex.ru

Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), повышенная экспрессия которого обнаруживается в клетках злокачественных опухолей, рассматривается как потенциальная мишень для различного вида таргетных воздействий. Целью настоящего исследования является оценка *in vivo* специфической активности радиоконъюгата, созданного на основе рекомбинантной модульной пептидной конструкции (модульного нанотранспортера, МНТ), содержащей векторный лиганд – эпидермальный фактор роста человека (ЭФР) – и радионуклид, эмиттер электронов Оже (¹¹¹In-МНТ-ЭФР).

На модели подкожного ксенографта плоскоклеточного рака человека, характеризующегося высокой экспрессией РЭФР (культура клеток А431; мыши линии BALB/c *nu/nu*), исследованы биораспределение ¹¹¹In-МНТ-ЭФР и его влияние на опухолевый рост. Методом радиометрического анализа образцов органов и тканей животных показано, что при однократном внутриопухолевом введении в дозе 5 мкКи/мышь ¹¹¹In-МНТ-ЭФР селективно удерживается в ткани опухоли. Выявлено, что внутриопухолевая инъекция радиоконъюгата в дозе 100 мкКи/мышь приводит к длительному торможению роста ксенографта А431. Так, на протяжении 8-20 суток после начала воздействия величина торможения роста опухоли, рассчитанная по соотношению среднего объема опухоли в опытной группе и в контрольных группах животных, которым в эквивалентных дозах вводили раствор радионуклида или МНТ-ЭФР, варьировала в диапазоне 39-42% и 48-62%, соответственно. Токсических реакций и гибели животных после внутриопухолевого введения ¹¹¹In-МНТ-ЭФР не наблюдалось. Таким образом, показано, что радиоконъюгат ¹¹¹In-МНТ-ЭФР обладает противоопухолевой активностью в отношении опухоли с высокой экспрессией РЭФР.

На настоящем этапе подготовлены экспериментальные условия для дальнейшего развития исследований, а именно для оценки возможности использовать ¹¹¹In-МНТ-ЭФР в качестве неинвазивного местного радиотерапевтического воздействия при злокачественном опухолевом поражении мочевого пузыря. Для этого серия культивируемых клеток рака мочевого пузыря человека (культуры клеток 5637, EJ, T24, HT1376, Scaber, RT-4v) охарактеризована по экспрессии РЭФР в клетках и тканях методами иммунохимического анализа, а также по способности адаптироваться к росту *in vivo* при подкожной и внутрибрюшинной инокуляции клеточного материала. С использованием клеток культуры EJ, характеристики которой в наибольшей степени удовлетворяли критериям выбора, отработана ортопическая модель ксенографта рака мочевого пузыря человека на мышах линии BALB/c *nu/nu*, пригодная для оценки специфической активности ¹¹¹In-МНТ-ЭФР *in vivo*.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПЭТ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ^{68}Ga -ОКСАБИФОР И ^{18}F -NaF

Лунёв А. С., Петросова К. А., Терновская К. Э., Жукова М. В., Клементьева О. Е.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
15h33@rambler.ru

Ранняя визуализация костных метастазов злокачественных новообразований методом эмиссионной томографии является наиболее информативной из используемых технологий ядерной медицины. С внедрением высоких ПЭТ-технологий радионуклидная диагностика поднялась на качественно новую ступень своего развития. Преимущества ПЭТ перед ОФЭКТ очевидны, однако для более массового применения ПЭТ в нашей стране и за рубежом имеются и определенные ограничения, связанные с циклотронным способом получения радионуклидов, необходимых для производства радиофармпрепаратов, а при отсутствии циклотрона возникают логистические ограничения транспортировки необходимых для синтеза РФП радионуклидов. Одним из решений этой проблемы может быть создание радиофармпрепаратов на основе генераторных радионуклидов. В настоящей работе проведено сравнение ПЭТ исследования мышей с моделью костной патологии с использованием РФП на основе циклотронного изотопа фтор-18 (^{18}F -NaF, НЦССХ им. А. Н. Бакулева) и генераторного галлия-68 (^{68}Ga -Оксабифор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

Материалы и методы. Неинвазивную ПЭТ-визуализацию проводили на нелинейных мышцах-самках (30 шт.) массой $20,6 \pm 1,9$ г с моделью костной патологии (закрытый перелом бедренной кости) с применением ^{68}Ga -оксабифора и ^{18}F -NaF на ПЭТ-сканере для лабораторных животных PET/X-RAY Genisys4 (Sofie Bioscience, USA) с последующей реконструкцией и количественным анализом изображений. Процедуру сканирования выполняли через 15, 30, 60 и 120 минут после внутривенной инъекции. Время сканирования 10 минут.

Результаты и обсуждения. Смоделированная костная патология контрастно визуализировалась уже в первый час после введения как с ^{68}Ga -оксабифором ($\text{SUV}_{\max} 6,54 \pm 0,58$), так и ^{18}F -NaF ($\text{SUV}_{\max} 7,52 \pm 0,68$). Статистически достоверная разница в накоплении препаратов в крови (для ^{18}F : $0,07 \pm 0,02$ %/мл крови через 60 мин после введения) отличает ПЭТ-изображения с ^{68}Ga -оксабифором ($0,29 \pm 0,10$ %/мл крови через 60 мин после введения) более высоким «шумом» и медленным клиренсом крови, однако не сказывается на позитивных результатах. Для ^{68}Ga -оксабифора и ^{18}F -NaF КДН перелом/интактная кость равны $2,01 \pm 0,31$ и $2,39 \pm 0,36$, соответственно.

Выводы. Следует отметить, что целью разработки галлий-меченых препаратов не является замещение применения ^{18}F -NaF на рынке. Напротив, многолетний мировой опыт использования взаимодополняющих остеотропных РФП для визуализации очагов костной патологии методом ОФЭКТ и их конкретные позитивные результаты являются положительным примером, стимулирующим разработку и внедрение в клиническую практику достаточного количества диагностических препаратов для независимого выбора применения того или радиофармацевтического препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА РАДИОКОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО МОДУЛЬНОГО НАНОТРАНСПОРТЕРА, СОДЕРЖАЩЕГО АЛЬФА- МЕЛАНОЦИТ-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДНОГО МОДУЛЯ

Н.Б. Морозова¹, М.С. Воронцова¹, Е.А. Плотникова¹, А.А. Панкратов¹,
Р.И. Якубовская¹, О.А. Сморызанова², М.В. Петриев², В.Г. Скворцов²,
А.А. Розенкранц^{3,4}, Т.А. Сластикова³, Т.Н. Лупанова³, А.С. Соболев^{3,4*}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИИРЦ» МЗ РФ, e-mail: raisayakub@yandex.ru;

²Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИИРЦ» МЗ РФ, e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru;

³Институт биологии гена РАН, Москва, e-mail: asobolev@yandex.ru;

⁴Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: alsobolev@yandex.ru

Меланома кожи относится к категории злокачественных новообразований, представляющих серьезную проблему для современной онкологии. Высокая частота местных рецидивов после хирургического удаления опухоли и низкая чувствительность меланомы к системным видам терапии делают актуальным поиск новых, в том числе - таргетных подходов, которые позволят увеличить эффективность существующих видов лечения данного заболевания.

Целью настоящего исследования является характеристика медико-биологических свойств радионуклида, эмиттера электронов Оже (¹¹¹In) конъюгированного с рекомбинантным модульным нанотранспортером (МНТ), включающим в качестве векторного лиганда альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ). Исследования фармакокинетики и противоопухолевого действия радиокоњуата ¹¹¹In-МНТ-МСГ выполнены на мышах линии С57В1/6 с подкожно привитой меланомой В16F1, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии рецепторов к альфа-МСГ. Радиометрический анализ образцов органов и тканей животных показал, что при внутриопухолевом введении ¹¹¹In-МНТ-МСГ (в дозе 5 мкКи/мышь) конструкция обеспечивает высоко-селективное длительное удержание радионуклида в опухолевой ткани. Однократное введение ¹¹¹In-МНТ-МСГ в узел трансплантата меланомы в дозах от 50 до 100 мкКи/мышь (в объеме 40 мкл) достоверно ингибирует рост опухоли. Так, на 14-е сутки после введения радиокоњуата величина торможения роста опухоли в опытной группе животных, по сравнению с контрольной группой животных, которым в соответствующей дозе вводили раствор радионуклида или конструкцию, не содержащую ¹¹¹In, варьировала от 57 до 82%. Гибели животных или развития токсических реакций после внутриопухолевого, а также после внутривенного введения ¹¹¹In-МНТ-МСГ в диапазоне указанных доз не отмечено.

Таким образом, радиокоњуат на основе рекомбинантного МНТ, содержащий в качестве векторного лиганда пептид альфа-МСГ, а в качестве радионуклида - эмиттер электронов Оже, представляет интерес для создания радиофармацевтических препаратов, предназначенных для местного адьювантного применения в сочетании с хирургическим и комбинированным лечением злокачественной меланомы.

СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ, ПРОИЗВЕДЁННЫХ НА ПРЕДПРИЯТИИ ООО «ДИАМЕД» В 2012-2014 гг.

Е.П. Павлов, Т.И. Тульская, О.Е. Клементьева, В.Н. Корсунский, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ФМБА РОССИИ, ООО «ДИАМЕД», г. Москва, ep940@mail.ru

Бактериальные эндотоксины (БЭ) являются основной причиной развития пирогенной реакции при парентеральном введении препаратов пациентам. По своей природе БЭ являются липополисахаридами, представляя собой структурные компоненты бактерий. Уровень БЭ в препаратах контролируется фармакопейными методами. В данной работе использовались качественный и количественный методы гель-тромб тест с помощью набора для ЛАЛ теста фирмы Ass. of Cape Cod, Inc. (США).

Всего было испытано около 1 тыс. образцов 20 наименований радиофармацевтических препаратов (РФП), произведённых на предприятии ООО «ДИАМЕД» в течение последних 3 лет. Во всех пробах содержание БЭ было ниже 6 ЕЭ/мл и обычно было близким к уровню БЭ в воде для инъекций, т.е. было менее 0,25 ЕЭ/мл. Эти показатели коррелируют с высокой микробиологической чистотой РФП. До стерилизации микробная загрязнённость РФП составляла единичные клетки, не превышая обычно 10 КОЕ/мл.

Согласно ГФ Х11, ПДК БЭ (ЕЭ/мл) в РФП при введении внутривенно составляют $175/V$, а при введении в ликворные пути – $14/V$, где V – максимальный объём вводимого РФП. Таким образом, ПДК в первом и во втором случаях составляют 17,5 ЕЭ/мл и 1,4 ЕЭ/мл при введении 10 мл (максимальный показатель) РФП, соответственно. При введении меньших объёмов РФП показатели ПДК увеличиваются (до 87,5 ЕЭ/мл при дозе 2 мл внутривенно).

Таким образом, выпускаемые на предприятии ООО «ДИАМЕД» РФП являются безопасными в отношении риска развития пирогенной реакции при парентеральном введении пациентам.

Как показали проведённые исследования, для контроля содержания БЭ в РФП предпочтительным для использования является качественный метод гель-тромб тест, который даёт ответ на вопрос о пригодности препарата по показателю апиrogenности. Метод наиболее прост по исполнению и экономичен, а также позволяет минимизировать время контакта с РФП.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЧЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ «РЕОКСИНД, ^{111}In » *IN VITRO* И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ *IN VIVO*

Петросова К.А., Астрелина Т.А., Терновская К.Э., Клементьева О.Е.,
Еремин И.И., Брунчуков В.А.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
cwg747@ Rambler.ru

ФГБОУ ВПО «МГАВМиБ им. К.И. Скрябина»

Способность стволовых клеток (СК) восстанавливать функции органов и замещать поврежденные клетки и ткани может стать достойной альтернативой иным методам лечения. Внедрение в клиническую практику трансплантации СК во многом зависит от изучения эффективности их накопления в определенных мишенях. Одним из способов исследования биораспределения СК в организме является их мечение радионуклидом (γ -эмиттером), позволяющим впоследствии произвести регистрацию ионизирующего излучения методами прямой радиометрии или эмиссионной томографии, предоставляющие возможность не только визуальной, но и количественной оценки накопления. Множество различных соединений и клеток, меченых ^{111}In , благодаря его выгодным ядерно-физическим характеристикам, более 20 лет применяются в ядерной медицине. Исследуемый радиофармпрепарат (РФП) представляет собой комплекс индия-111 с 8-гидроксидеоксинолином, используемый для последующего мечения им СК.

Материалы и методы. В суспензию СК (10^6 клеток) вносили 100 мкл раствора ^{111}In -оксина (37,5 МБк/мл), после чего полученную смесь инкубировали в течение 30 минут, центрифугировали и разделяли в приготовленные пробирки на надосадочную жидкость с оставшимся в растворе свободным ^{111}In , смывом с мембран и собственными клетками. Методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, США) определяли активность в каждой из пробирок и рассчитывали эффективность мечения клеток (в % от общей активности) и интернализацию (в % от суммы счета клеток и смыва с мембран).

Для изучения биораспределения *in vivo* ^{111}In -меченые СК вводили крысам в хвостовую вену с лучевым поражением кожи (животных облучали в течение 380 секунд до достижения дозы на поверхности кожи 110 Гр). Затем через 3, 24 и 48 часов животных умерщвляли путем частичной декапитации, отбирали пробы органов и тканей, взвешивали и определяли накопление в них (%/орган или %/г органа от введенной активности) методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике.

Результаты и обсуждения. Эффективность мечения СК составила $82,8 \pm 1,2\%$, интернализация – $73,7 \pm 12,3\%$, что полностью удовлетворяет требования эксперимента. Заметную часть РФП в течение всего эксперимента регистрировали в печени, почках ($4,4 \pm 0,8\%$ и $1,6 \pm 0,1\%$, соответственно) и аномально большое количество в легких у крыс ($6,2 \pm 1,4\%$) через 3 часа после введения. Следует отметить, что накопление в патологическом очаге тем выше, чем активнее в нем протекает воспалительный процесс.

Выводы. В последующих экспериментах необходимо изучить накопление ^{111}In -меченых СК в очагах других патологий.

ТРАНСФЕР ЗАРУБЕЖНОЙ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ НА ОТЕЧЕСТВЕННУЮ БАЗУ И ОРГАНИЗАЦИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Решетник Ю.Н., Кузнецов А.А., Молин А.А.

*Москва, ООО «Центр «Атоммед»
UNReshetnik@atommedcenter.ru*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — является одним из наиболее быстро прогрессирующих фатальных онкологических заболеваний. Для данного заболевания прогноз неблагоприятный.

Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости при злокачественной опухоли печени, является хирургическая операция, однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5-15% больных. Традиционное нехирургическое лечение ГЦК (химиотерапия и облучение) не всегда эффективно и оказывают негативное воздействие на весь организм.

В последнее десятилетие за рубежом для лечения ГЦК апробирован радиофармацевтический препарат (РФП) на основе липиодола, меченного рением-188.

Процесс разработки технологии синтеза лекарственного препарата и внедрения его в повседневную клиническую практику достаточно длительный, и занимает не менее 10 лет. Поэтому организация трансфера зарубежной технологии синтеза РФП для терапии ГЦК социально и экономически целесообразна.

На данный момент на территории России отработаны технология синтеза и методы контроля качества лекарственного препарата на основе липиодола, меченного рением-188, а так же завершены доклинические исследования безопасности.

Результаты исследования безопасности РФП на основе липиодола, меченного рением-188, показали отсутствие общетоксического действия по показателям острой и субхронической токсичности, а так же отсутствие проявлений специфической токсичности, а именно аллергизирующего и иммунотоксического действия.

Расчет прогнозных значений дозовых нагрузок на органы и все тело пациента при применении лекарственного препарата на основе липиодола, меченного рением-188, свидетельствуют о достижимости терапевтических доз бета-излучения в очаге гепатоцеллюлярной карциномы размером более 1 см в диаметре при допустимых лучевых нагрузках на печень и практически не значимых для остальных органов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Решетник Ю.Н., Кузнецов А.А., Молин А.А.

*Москва, ООО «Центр «Атоммед»
UNReshetnik@atommedcenter.ru*

По прогнозу Всемирной организации здравоохранения с 1999г. по 2020г. показатели онкологической заболеваемости и смертности в мире возрастут в 2 раза. Однако в развитых странах наблюдается снижение роста смертности онкологических больных, в том числе за счет прогресса в методах ранней диагностики и эффективной терапии.

Все более широкое распространение получают радионуклидные методы диагностики и терапии. Особенностью этих методов является использование радиофармацевтических препаратов (РФП), которые должны производиться/изготавливаться в специализированных предприятиях/лабораториях (далее производство) с применением дорогостоящего оборудования. Это в значительной мере определяет объем затрат на создание производства, а в дальнейшем – себестоимость РФП и проводимых процедур.

Организация соответствующего производства это сложный, длительный, затратный, процесс, требующий контроля со стороны высококвалифицированных специалистов. Производство должно быть эффективным не только с социальной и научной, но и с экономической точки зрения. В связи с этим в процессе принятия решения о создании производства РФП необходимо ответить на три вопроса экономики: «Что? Как? и Для кого производить?».

На начальном этапе разработки проекта по организации производства следует провести маркетинговые исследования рынка и выяснить есть ли в выбранном регионе потенциальные потребители конкретных РФП. Таким образом, предварительно можно ответить на два вопроса «Что производить?» и «Для кого производить?».

В случае наличия потенциальных потребителей необходимо создать рабочую группу по проекту. Цель этой группы сбор более детальной информации от всех заинтересованных сторон, а именно от врачей-радиологов/онкологов, радиохимиков/радиофармацевтов, потенциальных инвесторов, проектировщиков, конечных потребителей (пациенты медицинских центров) и др. На основании собранной информации уточняется список РФП, которые будут востребованы, и ориентировочные требования к размещению производства.

Далее следует ответить на вопрос «Как производить?». Для этого разрабатывается техническое задание, в котором определяют тип и размер объекта, характеристики и количество закупаемого оборудования, штатное расписание и т.д.

По итогам составления технического задания разрабатывается бизнес-план, который должен ответить на очень важный вопрос «Будет ли производство эффективно?». В ходе его разработки, в том числе, необходимо оценить конкурентов, финансовые возможности с точки зрения реализации проекта и поддержания его дальнейшего функционирования, а так же риски.

Если на некоторые вопросы ответы будут отрицательными, то необходимо пересмотреть план проекта, что бы его реализация стала возможной. Если ответы на все вопросы положительные, то можно приступать к реализации проекта, принимая все возможные риски.

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОСЛЕ МЕСТНОГО ВНУТРИОПУХОЛЕВОГО ВВЕДЕНИЯ ИНДИЯ-111, ПРИСОЕДИНЕННОГО К МОДУЛЬНЫМ НАНОТРАНСПОРТЕРАМ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЭМИТТЕРОВ ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ

А.А. Розенкранц^{1,2}, Т.А. Слестникова¹, А.С. Абросимов^{1,2}, А.С. Соболев^{1,2}

¹ Институт биологии гена РАН, Москва.

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва.
e-mail: aar@igb.ac.ru

Модульные нанотранспортеры (МНТ) являются перспективным средством для доставки терапевтических средств в ядра клеток-мишеней. Их физико-химические свойства и внутриклеточный транспорт к настоящему времени хорошо охарактеризованы. Намного меньше известно об их поведении *in vivo*, поэтому мы воспользовались для изучения этого вопроса однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), которая является высокоинформативным методом исследования распределения веществ в живом организме, особенно, если это касается радиофармпрепаратов. В настоящее время созданы приборы, позволяющие получать 3D-изображения изучаемых объектов с разрешением до долей миллиметра, что делает возможным использование ОФЭКТ для мелких лабораторных животных при разработке новых методов диагностики и лечения.

Такие широко применяемые для ОФЭКТ гамма-излучатели, как ^{99m}Tc, ¹²³I, ¹¹¹In, ⁶⁷Ga, малотоксичны, пока остаются вне клеток, поскольку клетки подвергаются в основном воздействию гамма-лучей. При распаде этих изотопов помимо гамма-излучения образуются также электроны Оже с высокой линейной передачей энергией и нанометровым или субмикрометровым пробегом. Присоединение таких изотопов к МНТ, способным доставлять радионуклиды в ядра клеток-мишеней, в частности, в ядра опухолевых клеток, способно привести (при условии достаточной эффективности присоединения) к резкому избирательному для этих клеток увеличению токсичности.

При помощи ОФЭКТ, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), на приборе U-SPECT-II/CT (Milabs, Нидерланды, Программа развития МГУ им. М.В. Ломоносова) было проведено исследование распределения индия-111 после местного внутриопухолевого введения в экспериментальные сингенные опухоли меланомы B16F1 у мышей C57black/6J и в ксенографты эпидермоидной карциномы человека A431 у бестимусных животных. Мышам вводили по 200 мкКи ¹¹¹In, присоединенного к МНТ с альфа-меланоцит-стимулирующим гормоном (α -МСГ) для доставки в ядра клеток меланомы и к МНТ с эпидермальным фактором роста человека (ЭФР) для доставки в ядра клеток карциномы, а также ¹¹¹In в комплексе с ЭДТА. Результаты ОФЭКТ всего тела животных с физическим разрешением 1 мм показывают, что оба исследованных ¹¹¹In-МНТ остаются локализованными в опухоли в течение всего времени наблюдения (7 дней), накопление в остальных органах, включая печень и почки, было на порядок и более низким, чем в опухоли. Основная часть ¹¹¹In-ЭДТА, напротив, быстро выводилась из опухоли. Проведенная ОФЭКТ с высоким физическим разрешением (0,35 мм) показывает, что активность в опухолях распределяется неравномерно, что указывает на необходимость улучшения методов распределения МНТ.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РФП «ОКСАБИГАЛ, ^{68}Ga » В КРОВИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Жукова М.В., Терновская К.Э., Лунёв А.С., Петросова К.А., Клементьева О.Е.,

ФГБУ «Государственный Научный Центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия, 9053522@mail.ru

Введение. Радиофармацевтический препарат «Оксабигал, ^{68}Ga » предназначен для визуализации костных патологий методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Для получения контрастного изображения очагов патологии необходимо добиться минимального удержания радиофармпрепарата в пуле циркулирующей крови. Излишнее удержание остеотропного препарата «Оксабигал, ^{68}Ga » в крови связано, с избытком действующего вещества оксабифора в инъекции для мелких лабораторных животных, что приводит к «перегрузке» депо накопления препарата в костной ткани, длительному удержанию его в крови и невозможности четкой визуализации патологических очагов. Следует отметить, что использовать дозы РФП, эквивалентные рекомендованным для клинического исследования по концентрации оксабифора, при исследовании фармакокинетики «Оксабигал, ^{68}Ga » на мелких лабораторных животных невозможно, так как разбавление готовой лекарственной формы РФП приводит к значительному ухудшению его качества. Ранее проведенные исследования показали, что предварительное введение раствора цитрата железа (III) (далее Fe-Cit) позволяет снизить концентрацию исследуемого РФП в крови мелких лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследование динамики концентрации РФП «Оксабигал, ^{68}Ga » в крови животных без предварительного введения и с использованием Fe-Cit выполнено методом прямой радиометрии на крысах и кроликах.

Результаты. При проведении прямой радиометрии крови крыс и кроликов были получены данные после внутривенного введения.

Животные	Активность РФП, %/мл крови, во времени, минуты				
	30	60	90	120	180
Крысы	$0,35 \pm 0,03^*$	$0,19 \pm 0,02^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,05^*$	$0,09 \pm 0,01^*$
	$1,71 \pm 0,04$	$2,27 \pm 0,37$	$1,24 \pm 0,25$	$2,39 \pm 0,29$	$2,43 \pm 0,30$
Кролики	$1,26 \pm 0,09^*$	$0,46 \pm 0,05^*$	$0,08 \pm 0,02^*$	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^*$
	$1,03 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,04$

* - с предварительным ведением Fe-Cit

Предварительное введение раствора Fe-Cit значительно снижает концентрацию РФП в крови крыс. У кроликов предварительное введение Fe-Cit не дало таких видимых отличий. Концентрация РФП в крови кроликов даже без предварительного введения Fe-Cit имеет удовлетворительные значения для получения контрастной ПЭТ-визуализации.

Выводы. Была получена четкая дозовая зависимость концентрации РФП в крови лабораторных животных (крыса, кролик). Показано, что у мелких лабораторных животных для снижения концентрации РФП в крови оправдано предварительное введение Fe-Cit. Тогда как для кроликов в этой процедуре нет необходимости, так как объем циркулирующей крови кроликов количественно экстраполирован по действующему веществу с организмом человека. Предполагаем, что при введении РФП человеку дополнительных процедур не потребуются.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В.И.Чернов, И.Г.Синилкин, А.А.Тицкая, О.Д.Брагина, А.Ю.Ляпунов,
Н.В.Варламова, В.С.Скуридин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г.Томск, chernov@oncology.tomsk.ru, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г.Томск, svs1946@rambler.ru

Цель: разработка метода получения и доклинические испытания нового нанокolloидного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия для выявления сторожевых лимфатических узлов.

Синтезирован лимфотропный радиофармпрепарат на основе меченного ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$), нанокolloид с размером частиц от 50 до 100 нм, проведены его доклинические исследования. Основными предпосылками для использования наноразмерных порошков гамма-оксида Al_2O_3 в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc является его более низкая токсичность по сравнению с соединениями рения и сурьмы в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью.

Было показано, что радиофармпрепарат «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » активно поступает из места инъекции в лимфатическую систему и накапливается в сторожевом лимфатическом узле. Через 60-180 минут после подкожного введения РФП аккумуляция препарата в лимфоузле составляет 8,4-12,6% от введенной дозы. Исследуемый радиофармпрепарат не накапливается в лимфатических узлах 2-го и 3-го порядков. На основании полученных результатов доказана его функциональная пригодность для выявления сторожевых лимфатических узлов как скинтиграфически, так и интраоперационно.

Был проведен комплекс доклинического исследования общих и специфических видов токсичности. Радиофармпрепарат «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » не обладает токсичностью, кумулятивностью, иммуноксическими, мутагенными, аллергенными свойствами. В процессе оценки репродуктивной токсичности – показано токсическое воздействие радиофармпрепарата на развитие плода. На основании этого факта был сделан вывод о противопоказании применения препарат во время беременности.

В настоящее время идет подготовка к клиническим исследованиям радиофармпрепарата «Нанокolloид $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ». Производство и внедрение в клиническую практику радиофармацевтического препарата на основе меченного ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия позволит обеспечить улучшение качества оказания диагностических и лечебных вмешательств у онкологических больных за счет увеличения объема органосохраняющих операций, и как следствие, улучшение качества жизни пациентов.

Секция 3.

**Радионуклидная диагностика и терапия.
Персонализированная медицина – тераностика с
использованием технологий ядерной медицины**



Section 3.

**Radionuclide diagnostics and therapy. Personalized medicine -
Theranostics with the Usage of Nuclear Medicine Technologies**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА «НАНОКОЛЛОИДА $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » И ФИТАТНОГО КОЛЛОИДА, МЕЧЕННОГО ^{99m}Tc , В ДИАГНОСТИКЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

И.Г.Синилкин, В.И.Чернов, Л.А.Коломиец, А.Л.Чернышова, А.А.Тицкая,
Р.В.Зельчан, А.Ляпунов

Томский НИИ онкологии, г.Томск, sinilkinig@oncology.tomsk.ru

Цель исследования: сравнить возможности «Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » и ^{99m}Tc -фитатного коллоида для диагностики сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у пациенток с раком шейки матки.

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных раком шейки матки IA-IV стадий, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогинекологии Томского НИИ онкологии. Все пациентки были разделены на 2 группы: 15 и 20 человек соответственно. В первой группе для визуализации сторожевых лимфатических узлов вводился «Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ », второй группе пациенток вводился ^{99m}Tc -фитатный коллоид. Инъекции обоих РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 МБк в каждой инъекции) субмукозно по периметру опухоли.

Всем больным выполнялось сцинтиграфическое исследование области таза на гамма-камере (Е.САМ 180, Siemens) через 20 минут, 3 и 18 часов после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Оценка томографических сканов проводилась визуально, кроме того проводился подсчет интенсивности включения РФП в СЛУ в сравнении с местом введения.

Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда GammaFinder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах.

Результаты. В результате проведенного исследования в первой группе больных (n=15), которым вводился «Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » при проведении ОЭКТ брюшной полости СЛУ выявлены у всех 15 пациенток в количестве 19 лимфоузла, при интраоперационном радиометрическом исследовании всего выявлено 24 СЛУ.

Во второй группе больных (n=20), которым вводился ^{99m}Tc -фитатный коллоид, сцинтиграфически удалось выявить 23 сторожевых лимфатических узлов у 17 человек, радиометрически выявлено 27 СЛУ у 19 пациенток.

Интенсивность включения «Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » в СЛУ при ОЭКТ составляла 7-11% от места введения, при радиометрии 17-31%. При анализе данных для ^{99m}Tc -фитатного коллоида значения составили 1,5-4% и 3-7% соответственно.

Выводы. При применении радиофармпрепарата «Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » у пациенток сРШМ сторожевые лимфатические узлы выявлены с чувствительностью 100%. Чувствительность при использовании ^{99m}Tc -фитатного коллоида составляет 85%.

«Нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » имеет более высокую интенсивность фиксации в СЛУ, что облегчает его визуализацию.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc-МИБИ И ¹⁹⁹Tl-ХЛОРИДОМ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, И.Г. Синилкин, А.А. Тицкая,
С.Ю. Чижевская, Е.Л. Чойнзонов.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г.Томск, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Цель исследования. Изучить диагностические возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{99m}Tc-МИБИ и ¹⁹⁹Tl-хлоридом в визуализации злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом рак гортани или гортаноглотки, а также 20 человек с доброкачественной патологией гортани. ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ выполнена 40 пациентам с раком гортани или гортаноглотки, и 10 пациентам с доброкачественной патологией гортани. С использованием ¹⁹⁹Tl-хлорида обследовано 20 пациентов со злокачественными образованиями гортани или гортаноглотки, и 10 человек с неопухолевыми заболеваниями гортани. Как в случае с ^{99m}Tc-МИБИ, так и со ¹⁹⁹Tl-хлоридом ОЭКТ выполнялась через 15-20 минут после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП), на двух детекторной гамма-камере в томографическом режиме. При постпроцессинговой обработке, помимо визуальной оценки полученных изображений производили расчет полуколичественных показателей: индексы патологический очаг/поднижнечелюстная слюнная железа (О/ПСЖ), патологический очаг/околоушная слюнная железа (О/ОСЖ), патологический очаг/мягкие ткани апоневротического шлема (О/МАШ).

Результаты. При выполнении ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ нам удалось выявить патологическое образование в области гортани или гортаноглотки у 38 пациентов из 40. Накопление препарата в проекции лимфоузлов, пораженных метастазами при выполнении ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ, нам удалось выявить у 2 человек из 12 обследованных с верифицированными метастазами. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ в выявлении злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки составили 95%, 80% и 92% соответственно. При этом, чувствительность метода в выявлении метастазов в регионарные лимфоузлы составила лишь 17%. При ОЭКТ со ¹⁹⁹Tl-хлоридом показатели диагностической эффективности метода в визуализации злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки оказались несколько выше, чем при ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ и составили чувствительность - 95%, специфичность - 100%, точность - 96,7%. Чувствительность ОЭКТ со ¹⁹⁹Tl-хлоридом в выявлении метастазов в лимфоузлы также оказалась выше и составила 75%.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало возможность использования ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ и ¹⁹⁹Tl-хлоридом в визуализации злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. При этом, применение ¹⁹⁹Tl-хлорида имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными РФП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТУМОРОТРОПНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский научно-исследовательский институт онкологии», г.Томск,
TICKAYA.AA@oncology.tomsk.ru*

Цель исследования: сравнение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -Технетрилом и ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: в исследование включено 290 больных РМЖ ($T_{1-4} N_{0-2} M_0$) и 70 пациенток с доброкачественными образованиями молочных желез. Окончательный диагноз определялся по результатам гистологического заключения. С ^{99m}Tc -Технетрилом исследование выполнялось 160 больным раком молочной железы и 40 пациенткам с доброкачественными образованиями, с ^{199}Tl - 60 пациенткам со злокачественными опухолями молочных желез и 30 пациенткам с доброкачественными образованиями. Исследование проводили на гамма-камере Е.САМ 180 фирмы “Siemens” (Германия). Радиофармпрепарат (РФП) вводили в вену стопы, при невозможности - в локтевую вену руки, противоположной стороне заболевания: ^{199}Tl в дозе 260 МБк, ^{99m}Tc -Технетрил - 740 МБк. Через 15-20 минут после введения РФП выполняли ОЭКТ грудной клетки.

Результаты: В группе больных с доброкачественными заболеваниями патологическое включение ^{199}Tl в проекции молочных желез в большинстве случаев не определялось. Полученные нами результаты показали достаточно высокую специфичность ОЭКТ с ^{199}Tl – 96,7%. При выполнении ОЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом показатель специфичности был меньше 90%, что, в принципе, соответствует данным литературы. Показано, что чувствительность ОЭКТ при раке молочной железы характеризуется достаточно высокими показателями как при использовании ^{99m}Tc -Технетрилом, так и ^{199}Tl и составляет 98,5% и 98% соответственно. Следует отметить, что независимо от используемого радиофармпрепарата (РФП) чувствительность метода в выявлении малых форм рака (опухолей менее 1см), мультицентричных форм роста опухоли характеризуется невысокими показателями: 60% и 65% при исследовании с ^{99m}Tc -Технетрилом; 65% и 59% при использовании ^{199}Tl . Чувствительность ОЭКТ в выявлении регионарной распространенности опухолевого процесса отличается в зависимости от используемого РФП - так в группе с ^{99m}Tc -Технетрилом этот показатель составил 91%, а в группе с ^{199}Tl - 70%.

Выводы: Полученные нами результаты показали, что ОЭКТ с ^{199}Tl и с ^{99m}Tc -Технетрилом обладают высокой чувствительностью в выявлении злокачественных новообразований молочной железы размером более 1 см. В случаях малых раков использование этих методов не является оптимальным. можно рекомендовать к использованию ОЭКТ с ^{199}Tl в качестве дополнительного критерия в случаях, когда другие методы лучевой диагностики, результаты морфологического исследования не дают однозначного ответа.

ТРАНС-1,2-ДИАМИНОЦИКЛОГЕКСАН-N,N,N',N'- ТЕТРАУКСУСНАЯ КИСЛОТА (ДЦТА) КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ КОНТРАСТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МРТ И ГАММА- ЭМИССИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСОВ С MN (ЦИКЛОМАНГА) И ^{99m}Tc (ЦИКЛОТЕХА)

В.Ю.Усов, О.Ю.Бородин, М.Л.Белянин, А.А.Чурин, В.М.Гуляев,
М.А.Зоркальцев, В.Д.Филимонов

*НИИ кардиологии, Томск; Областной онкологический диспансер; НИИ фармакологии; Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск,
mritomsk@yandex.ru*

Контрастирование с помощью парамагнитных комплексов является сегодня основным направлением прогресса в магнитно-резонансной томографической диагностике, а в гамма-сцинтиграфии использование радиофармпрепаратов (рфп) — комплексов ^{99m}Tc является основой метода. В то же время до сих пор прямое сравнение контрастированной МРТ и ОЭКТ затруднительно из-за различий в кинетике используемых комплексов. Мы изучили возможность использования транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (ДЦТА) в качестве универсального комплексобразователя, пригодного для мечения как парамагнетиком — Mn — для МРТ, так и гамма-излучателем ^{99m}Tc — для ОЭКТ, и позволяющим осуществить прямое сопоставление таких диагностических изображений, в первую очередь при исследованиях почек.

Цикломанг и Циклотех (0,5 М раствор комплексов транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты, с Mn²⁺ и ^{99m}Tc, соответственно) был получен на кафедре органической химии НИ Томского политехнического университета, по оригинальной технологии с использованием оксида или карбоната марганца (II) и NaN₂. ДЦТА, с получением в итоге 0,5 М раствора Mn-ДЦТА при отсутствии свободного марганца, токсических примесей и небольшом избыточном количестве свободного ДЦТА (до 0,75%), при pH готового раствора фармацевтической формы 6,7 – 7,4. Циклотех (^{99m}Tc-ДЦТА) был получен при мечении раствора 0,5М ДЦТА элюатом ^{99m}TcO₄.

В обоих случаях в диапазоне физиологических pH константа устойчивости превосходила 19,3. Объем распределения при введении внутривенно на 15 мин после инъекции обеих препаратов достоверно не отличался и составлял для Цикломанга 1,08 ± 0,07 от объема плазмы, а для Циклотеха 1,11 ± 0,09 от объема плазмы. Препараты демонстрировали бикспоненциальный клиренс крови с показателями времени полувыведения для первой фазы для цикломанга 14,2 ± 1,1 мин и для циклотеха 14,7 ± 1,9 мин, и для второй фазы — медленного выведения - 52 ± 6 мин и 51+ 7 мин, соответственно. При остром введении индикаторный показатель LD50 превосходил 16,7 мл/кг, таким образом относя оба препарата к группе 4 — малоопасные препараты. При исследовании у здоровых добровольцев (n=4) во всех случаях более 95% введенной дозы было выведено путем почечной фильтрации. Кишечное всасывание обеих препаратов отсутствовало в объеме более 1%.

Таким образом комплекс транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты с марганцем (II) — для контрастирования в МР-томографии и с технецием-99м — для гамма-сцинтиграфических исследований обладают неотличимыми фармакокинетическими свойствами, нетоксичны, не диссоциируют в физиологических средах и могут быть в дальнейшем использованы для контрастирования при мульти-модальных МРТ-ОЭКТ томографических исследованиях.

ПОТРЕБНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Н.Е. Кудряшова, Е.В. Мигунова, О.Л. Евдокимова, О.Г. Синякова, Н.А. Баркалая
ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва, numedsklif@mail.ru

В многопрофильной больнице ряд конкретных диагностических задач для выбора оптимальной лечебной тактики решают при помощи радионуклидного метода. Поскольку от выбора адекватной лечебной тактики зависит исход заболевания, радионуклидные исследования, сопровождающиеся лучевой нагрузкой на больного, должны выполняться безукоризненно при использовании радиофармпрепаратов (РФП) с высокой степенью радиохимической чистоты (РХЧ). Качество РФП влияет на получение достоверных полуколичественных параметров, характеризующих степень тяжести заболевания, с учетом которых определяется лечебная тактика, включающая порой различные виды хирургических вмешательств. Несмотря на значимость получаемых результатов, сохраняется ряд вопросов, касающихся качества РФП, создания радиохимическими фирмами новых РФП для практической работы и научных исследований. Актуальным является получение новых РФП непосредственно в радионуклидных лабораториях больниц и т.д.

Помощь радиохимиков необходима врачам-диагностам при определении РХЧ перед любыми радионуклидными исследованиями на основе применения ^{99m}Tc , и особенно это важно для перфузионной томографии мозга. Еще одной проблемой, связанной с данной методикой, является отсутствие ацетазоламида для внутривенного введения при проведении вазодилатационной фармакологической пробы, от результата которой зависит выбор вида хирургического вмешательства.

У больных с тяжелыми формами диффузных заболеваний легких, подлежащих трансплантации, для определения развития внутрилегочного шунтирования (право-левого сброса) необходим калиброванный макроагрегат альбумина, который гарантированно будет оставаться в легочных капиллярах в виде микроэмболов, не попадая в большой круг кровообращения.

Для оценки всасывательной способности тонкой кишки после обширных резекций необходимы меченые углеводы, белки, жиры. Наличие современных меченых нутриентов поможет клиницисту оптимизировать послеоперационное ведение пациентов с синдромом короткой кишки, способствуя правильному выбору и своевременному назначению энтерального питания. В настоящее время мы вынуждены определять лишь электролитное всасывание с ^{99m}Tc -пертехнетатом, что не отвечает всем потребностям хирургов-гастроэнтерологов.

Грозным осложнением различных хирургических заболеваний и травм является нагноение, которое на ранних стадиях можно обнаружить с помощью методики метки аутолейкоцитов. Менее затратным по времени и необременительным для больного в поиске очагов воспаления может стать исследование с меченым антибиотиком, в частности с ципрофлоксацином, приготовление которого в условиях любого радиодиагностического отделения не представляет больших трудностей. Отечественная законодательная база и регламентирующие документы не предусматривают такой возможности, в отличие от зарубежной практики.

Таким образом, нерешенные проблемы, на первый взгляд кажущиеся незначительными, порой ведут к серьезным лечебно-диагностическим проблемам, влияющим на исход заболеваний и ухудшающим качество медицинской помощи нашим соотечественникам.

НЕКОТОРЫЕ ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОИЗВОДСТВА РФП С ЙОДОМ-123 В ФИЛИАЛЕ «ЗАВОД «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»

О.И. Андреев

ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, г. Москва, andreev@fcpr.ru

Завод «Медрадиопрепарат», филиал Федерального центра по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России, производит и поставляет в клинические учреждения г. Москва радиофармацевтические препараты (РФП) с радионуклидом Йод-123: «Натрия йодид, ^{123}I , изотонический», «Натрия о-йодгиппурат, ^{123}I », «МИБГ, ^{123}I ».

Процессы производства и контроля качества РФП сопровождаются технологическими потерями сырья, полупродуктов и готовой продукции. Существенное негативное влияние на показатели выхода радиоактивного сырья в готовую продукцию также оказывает радиоактивный распад короткоживущего ^{123}I .

В докладе представлены результаты анализа источников потерь радионуклида ^{123}I и их влияния на показатели выхода готовой продукции. Получены математические выражения зависимостей выхода радиоактивного сырья в готовую продукцию от количества произведенной продукции для каждого из РФП. Данные выражения позволяют провести прогнозный расчет количества радиоактивного сырья, необходимого для обеспечения выпуска заказанного потребителями количества готовой продукции.

Изучено влияние на показатели выхода готовой продукции нетехнологического ограничительного фактора – условие поставщика радиоактивного ^{123}I по минимальной активности партии отгружаемого сырья. Определена величина минимального объема заказа готовой продукции (РФП), при котором обеспечивается практически полное (более 90%) целевое использование данной партии сырья. С использованием актуальных цен выполнен сравнительный анализ доходов от продажи выпускаемых заводом «Медрадиопрепарат» РФП с ^{123}I и долевого вклада стоимости сырья в цену реализуемой продукции.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Радченко В.Е.

*Федеральное бюджетное учреждение «Научно-технический центр
по ядерной и радиационной безопасности»
radchenko@secnrs.ru*

Распоряжением Правительства России от 04.12.2012 № 2511-р была утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», предусматривающая реализацию мероприятий по развитию ядерной медицины, в том числе создание инфраструктуры для диагностики и лечения заболеваний, включающая отделения радиоизотопной диагностики и дистанционной лучевой терапии, центры позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ - центры), а также проектирование, строительство и оснащение высокотехнологических центров медицинской радиологии.

В настоящее время меняется методология нормативно-правового регулирования радиационной безопасности на основе международно-признанных принципов [1], включающих категорирование радионуклидных источников по потенциальной радиационной опасности и дифференцированный подход к обеспечению физической безопасности (физической защиты) радиационных объектов.

На основе новой методологии Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) разработало рекомендации по обеспечению физической и радиационной безопасности [2], позволяющие обеспечить оптимальный подход к физической защите объектов ядерной медицины, в частности ПЭТ – центров. Введение категорирования и уровней физической защиты позволяет эффективно реализовывать требования безопасности и снижать административную нагрузку при лицензировании медицинских центров, использующих в своей деятельности радионуклидные источники.

Физическая защита объектов ядерной медицины обеспечивается на основе федеральных норм и правил [3], действующих уже более десяти лет и утративших свою актуальность. Накопленный за истекший период опыт по обеспечению безопасности радиационных источников в настоящее время реализуется на основе пересмотра публикаций [2] и [3], что дает возможность разработать приемлемые эффективные регулирующие требования, снижающие административные барьеры для работы объектов ядерной медицины.

Вместе с тем, проблема категорирования открытых радионуклидных источников, в целом, не решена и требует дополнительных исследований на основе объединения усилий заинтересованных министерств и ведомств.

В целях обеспечения оптимального подхода к обеспечению физической защиты объектов ядерной медицины, в частности ПЭТ - центров, целесообразно разработать федеральные нормы и правила «Требования к обеспечению физической защиты на объектах ядерной медицины», что позволит снизить административные барьеры для развития ядерной медицины в России.

Литература

1. Кодекс поведения по обеспечению безопасности и сохранности радиоактивных источников. IAEA/CODEOC/2004, МАГАТЭ, Вена, 2004.
2. Сохранность радиоактивных источников. Практическое руководство. Серия изданий МАГАТЭ по физической ядерной безопасности № 11. МАГАТЭ, Вена, 2009.
3. Правила физической защиты радиационных источников, пунктов хранения, радиоактивных веществ. НП-034-01. Введены в действие с 1 июня 2002 г.

ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

И.А. Звонова

ФБУН научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, ir_zv@bk.ru

В настоящее время идёт активное внедрение новых технологий и современного оборудования в практику ядерной медицины. Однако, если посмотреть на число радионуклидных исследований за год, то изменений не наблюдается. Одной из причин медленного прогресса, является устаревшая система регулирования радиационной безопасности (РБ) применительно к сфере ядерной медицины, которая тормозит создание новых и усложняет развитие уже существующих подразделений.

За регулирование и надзор за РБ отвечают два федеральных органа исполнительной власти: Ростехнадзор (РТН) и Роспотребнадзор (РПН). Подразделение радионуклидной диагностики для начала своей деятельности должно получить лицензию РТН на право эксплуатации радиационных источников и санитарно-эпидемиологическое заключение РПН на соответствие условий работы требованиям санитарного законодательства. Во многом требования двух ведомств перекрываются.

В настоящее время в российские документы по регулированию РБ внедряется принятый МАГАТЭ принцип, обязательный для всех государств – членов МАГАТЭ, защиты и сохранности радионуклидных источников в соответствии с их категорией радиационной опасности, которая определяется степенью опасности источника для жизни и здоровья человека в случае потери контроля над ним. Всего установлено 5 категорий радиационной опасности, из которых первая – наиболее опасная, которая приводит к смерти человека при нахождении вблизи него от несколько минут до часа, до пятой - опасность для человека очень маловероятна.

В соответствии с международным подходом в федеральный закон № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» в 2012 г внесена ст. 36.1, которая формулирует, что «Деятельность с использованием радиационных источников, содержащих в своем составе только радионуклидные источники (в том числе отработавшие) четвертой и пятой категорий радиационной опасности в соответствии с нормами и правилами в области использования атомной энергии, не подлежит лицензированию», а организации, работающие с такими источниками не признаются эксплуатирующими организациями, и подлежат регистрации (а не лицензированию) в порядке, установленном Правительством Российской Федерации. В основном документе Ростехнадзора НП-038-11, п.3.5 записано: «Для радиофармпрепаратов устанавливаются категории опасности не выше 4.»

Казалось бы в законодательстве всё имеется для применения принципа категорирования в ядерной медицине, и проведения процедуры регистрации вместо получения лицензии подразделениями РНД, но, как оказалось, открытые радионуклидные источники выпали из российской системы категорирования РИ, так как методика категорирования, разработанная РТН, относится только к закрытым источникам. В докладе рассматриваются возможные пути согласования различных нормативных документов между собой применительно к сфере ядерной медицины и приведения их в соответствие со статьей 36.1 № 170-ФЗ и с требованиями международных принципов обеспечения сохранности радиационных источников.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАДИОДИОУКЛИДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ¹²³I-ИЗОТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР, СОВМЕЩЕННОГО С РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

О.В. Бессолова, О.М. Перфильева, Ю.Е. Кижаяев, В.И. Видюков,
Н.Ю. Выренкова, К.А. Тетерин

*г. Москва, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, ovbessolova@yandex.ru*

Целью настоящей работы явилось сравнение диагностических возможностей сцинтиграфического исследования с ¹²³I-изотонический раствор в режимах «все тело» (ВТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и ОФЭКТ, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) у пациентов с диагнозом дифференцированный рак щитовидной железы после тиреоидэктомии.

Обследовано 62 пациента с дифференцированным раком щитовидной железы на разных этапах планового наблюдения после хирургического лечения (в периоде от 3 месяцев до 2 лет). Средний возраст больных составил 43,5 года. При этом показатели уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к ТГ в сыворотке крови на момент обследования варьировали в пределах от <0,2 до 108 нг/мл и от 1,0 до 85 МЕ/мл, соответственно. Всем пациентам после 3-х недельной отмены препаратов L-тироксина проводилась сцинтиграфия с изотоническим раствором ¹²³I 150 МБк через 24 часа после внутривенного введения в режимах ВТ и ОФЭКТ области шеи и органов грудной клетки на гаммакамере GE Infinia Hawkeye. В случаях патологического накопления РФП (соотношение «очаг-фон» 1,7-4,6) по данным ВТ и/или ОФЭКТ исследование расширилось до ОФЭКТ-КТ.

Общее количество больных разделено на две группы. В первую группу вошли 22 пациента до радиооблучения, во вторую – 40 больных в процессе динамического наблюдения в различные сроки после лечения радиоактивным йодом. Патологическое накопление РФП в группе I имело место у 12(54,5%) пациентов, в группе II – у 30(75%) больных. Последующее ОФЭКТ-КТ исследование позволяло уточнить локализацию патологического процесса. Так, в первой группе очаги накопления РФП соответствовали остаточной ткани в ложе щитовидной железы и зонам регионарных лимфоузлов, во второй - области шеи и средостения, легких, костной системе, как в отдельности, так и в сочетании друг с другом. При этом показатель чувствительности для методов ОФЭКТ и ВТ в выявлении очагов патологического накопления РФП составлял 95% против 65,9%.

Режим совмещенной ОФЭКТ-КТ повышает диагностические возможности сцинтиграфического исследования как в выявлении очагов накопления ¹²³I, так и в оценке их органной принадлежности, что является определяющим для выбора тактики лечения, расчета дозы и зоны сцинтиграфического контроля планируемой радиойодтерапии у пациентов после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

ДОЗЫ И РИСКИ ОБЛУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ПРИ РАДИОНУКЛИДНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

И.А.Звонова¹, Л.А. Чипига¹, М.И.Балонов¹, Е.П. Ермолина²

¹ *ФБУН научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В.Рамзаева, Санкт-Петербург, ir_zv@bk.ru*

² *ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»*

Радионуклидная диагностика детей составляет малую часть от исследований взрослых пациентов, тем не менее оценка дозы у детей, структура исследований, обоснование назначений радионуклидных процедур очень важны для оценки риска отдаленных последствий облучения пациентов, получивших радиационное обследование в детском возрасте. Такие данные отсутствуют в отечественной радиологии в последние 15-20. В настоящей работе представлены результаты исследования структуры радионуклидной диагностики детей и используемых радиофармпрепаратов (РФП), вводимые активности и дозы у детей разного возраста.

Методом анкетирования были собраны данные о 4944 пациентах в возрасте от нескольких месяцев до 17 лет включительно из 10 медицинских организаций, где детям были проведены радионуклидные исследования. Результаты анализировались по четырем возрастным группам: 0-2, 3-7, 8-12 и 13-17 лет, число обследований в них распределилось следующим образом: 14; 27, 32, 27 %%% соответственно. Структура исследований детей в большой мере зависела от специализации медицинской организации. В больницах общего профиля примерно 70 % детей были обследованы на заболевания почек с введением ¹²³I-гиппурана, ^{99m}Tc-пентагеха (ДТРА), ^{99m}Tc-технемага (MAG 3) или ^{99m}Tc-технемека (DMSA). Исследования скелета с фосфатами и фосфанатами, меченными ^{99m}Tc и печени (^{99m}Tc-технефитом) составили 8,2 и 8,4 %; всего тела (¹⁸F-ФДГ, ¹²³I-MIBG, фосфонаты, меченные ^{99m}Tc) -5,6 %; лёгких (^{99m}Tc-ММА) и сердца (^{99m}Tc-технетрил) по 3,5 %; щитовидной железы -1,2 %, остальные исследования –менее 1 %. В крупной онкологической клинике с детским отделением исследования костной системы и всего тела составили примерно по 45 %, почек – 6 %, щитовидной железы – 2,4%, остальные – менее 1 %.

Дозировки вводимой активности детям уменьшались примерно пропорционально возрасту и были меньше чем у взрослых в 2-13 раз для разных процедур. Вводимые активности в разных клиниках при одинаковом исследовании и возрасте пациента обычно различались в пределах 3-4 раз, но для отдельных исследований различия доходили до 10-кратных. Для большинства процедур эффективные дозы от радионуклидных исследований у детей лежат в пределах 2-6 мЗв на исследование, примерно как у взрослых пациентов. Но при некоторых исследованиях (сердца, щитовидной железы, всего тела) дозы у младших детей в 2-3 раза были выше, чем у взрослых. Эффективные дозы у детей при ПЭТ исследованиях лежат в пределах 4-10 мЗв на исследование и обычно выше, чем у взрослых. Использование совмещенных с рентгеновским томографом аппаратов увеличивает эффективную дозу пациента в 1,5-2 раза при исследованиях скелета и всего тела. Оценены риски отдаленных последствий облучения для детей прошедших типичные радионуклидные исследования

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

О.П. Колобовникова, Г.Н.Абакумова

г.Тамбов, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»

Поводом для проведения настоящей работы послужило открытие отделения радионуклидной диагностики, оснащенного комбинированной системой ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670.

Поиск метастатических поражений скелета – одна из самых частых и наиболее ответственных задач радионуклидного исследования скелета, так как и ложноположительные и ложноотрицательные результаты самым непосредственным образом влияют на тактику лечения и судьбу пациентов.

За короткий период обследовано 110 человек, из них 78 выполнена остеосцинтиграфия. Показаниями для скнтиграфии скелета являлись: поиск костных метастазов при опухолях различных локализаций, уточнение степени регрессии опухолевого процесса после лучевой, гормональной и лекарственной терапии.

Исследования проводились с перфотехом меченным Tc-99m .

Выполнено: 78 – планарных скнтиграфий и 30 – ОФЭКТ/КТ

58 человек обследовались повторно, в динамике оценивались количество очагов гиперфиксации и захват активного РФП по отношению очаг/фон.

20 человек первичные, в том числе не предъявляющие жалоб на боли в костях. У всех была выявлена несимметричная гиперфиксация РФП, что явилось показанием к проведению SPECT/CT.

В результате у 6 пациентов диагностированы метастазы смешанного типа, у 10 - дегенеративные изменения, у 4 человек отсутствует перестройка костной структуры в очаге гиперфиксации РФП. Учитывая возможность выявления метастазов при остеосцинтиграфии за 3-6 месяцев до перестройки костной структуры, данная картина была расценена в пользу метастатического процесса.

Вероятность ложноположительных ошибок при планарной скнтиграфии существенно выше у онкологических больных из-за остеодистрофических изменений и лекарственной терапии. Наличие очагов повышенной фиксации РФП является показанием для рентгенографии или РКТ с целью выявления патологической перестройки костной структуры.

Комбинированная система ОФЭКТ/КТ позволяет сократить временные и финансовые затраты, т. к. в рамках одного исследования становится возможным быстро сопоставить функциональные изменения и анатомический субстрат и, таким образом, уменьшить количество ложноположительных результатов.

Секция 4.

**Радиохимические технологии в производстве
и изготовлении радиофармпрепаратов**



Section 4.

**Radiochemical technologies in the production and
manufacturing
of radiopharmaceuticals**

СИНТЕЗ ^{11}C -L-МЕТИОНИНА НА МОДУЛЕ СИНТЕЗА SYNTHRA MEL-PLUS-CO₂

А.В. Озерская, Е.А. Бадрин, Н.А. Токарев, Н.Г. Чанчикова

*ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, г. Красноярск,
ozerskaya_av@skc-fmba.ru*

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в настоящее время является весьма актуальным методом радионуклидной диагностики, обладающим высокой диагностической ценностью в онкологии, кардиологии, неврологии. Количество видов диагностических услуг напрямую зависит от спектра используемых в клинике радиофармпрепаратов (РФП). Использование наиболее широко применяющегося радиофармпрепарата 18-фтордезоксиглюкоза не позволяет дифференцировать его патологическое и физиологическое накопление в таких органах, как головной мозг, предстательная железа, мочевого пузыря.

Для диагностики опухолей головного мозга методом ПЭТ в настоящее время в России применяют аминокислоту (метионин), меченную ^{11}C . По литературным данным, радиофармпрепарат ^{11}C -L-Метионин обладает более высокой контрастностью и разграничением контуров между опухолью и нормальной мозговой тканью. Дополнительным преимуществом использования ^{11}C -L-Метионина можно отметить выявление множественных метастазов в головном мозге и особенно ценным является накопление ^{11}C -L-Метионина в доброкачественных глиомах, позволяющих надежно распознать их. Помимо этого ^{11}C -L-Метионин используется для оценки скорости транспорта аминокислот в опухолевую ткань.

Производство радиофармпрепаратов, в том числе меченных ^{11}C , для проведения исследований методом ПЭТ в Центре ПЭТ ФГБУЗ СКЦ ФМБА России осуществляется в циклотронно-радиохимическом комплексе, состоящим из циклотронного блока и радиохимической лаборатории. Для синтеза ^{11}C -L-Метионина **радиохимическая лаборатория оснащена** полуавтоматическими модулями синтеза Synthra Mel-plus-CO₂ (Synthra, Германия).

Технологическая схема синтеза ^{11}C -L-Метионина является многостадийным процессом, включающим в себя введение радиоактивной метки - ^{11}C в метильную группу (синтез ^{11}C -метилиодида) и метилирование прекурсора L-гомоцистеина тиолактона. Кроме того, процесс производства ^{11}C -L-Метионина включает в себя азеотропную отгонку растворителей, очистку методами твердофазной экстракции и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученный продукт стерилизуются с помощью микрофилтрации, пропуская раствор через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм в стерилизованные флаконы, готовая лекарственная форма - раствор для внутривенного введения ^{11}C -L-метионина.

Внедрение в Центре ПЭТ ФГБУЗ СКЦ ФМБА России новых радиофармпрепаратов, в том числе ^{11}C -L-метионина, позволит существенно расширить спектр проводимых в диагностических исследований методом ПЭТ для жителей Красноярского края и других регионов России.

РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ ПРЯМОГО ПОЛУЧЕНИЯ ТЕХНЕЦИЯ-^{99m}НА ЦИКЛОТРОНЕ С18 В ЕРЕВАНСКОМ ФИЗИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ

Альберт Эдуардович Аветисян

*Национальная научная лаборатория им. А.Алиханяна (Ереванский физический институт),
г. Ереван, albert@mail.yerphi.am*

В последнее десятилетие во многих научных центрах активно разрабатываются методы прямого (минуя стадию получения материнского ⁹⁹Mo) получения ^{99m}Tc на протонных пучках циклотронов. Эта идеология основана на том, что во многих странах установлено большое количество циклотронов с энергией пучка 15-30 МэВ, которые вырабатывают в основном ПЭТ изотоп ¹⁸F. Именно на них и предполагается параллельное производство ^{99m}Tc. При этом число таких циклотронов растет год от года. Используется реакция ¹⁰⁰Mo(p,2n)^{99m}Tc. Сечение этой реакции достаточно велико для наработки промышленных количеств ^{99m}Tc. Например, при энергии протонного пучка 19 МэВ с интенсивностью 150 мкА за 6 часов облучения возможно получить 9 Кюри (333ГБк) ^{99m}Tc до 3 раз в день.

На территории Ереванского физического института установлен и запускается циклотрон С18 бельгийской фирмы IBA, на выведенном пучке которого запланированы методические исследования, посвященные разработке и развитию методики прямого получения ^{99m}Tc.

Одной из серьезных проблем этой методики является требование высокой механической прочности и теплопроводности, предъявляемое к облучаемой мишени из молибдена, который в нормальном состоянии является мелкодисперсным порошком.

Нами разработана методика изготовления мишенных дисков из порошка молибдена, которая позволяет отвести выделяемое протонным пучком тепло из мишени в количестве не менее 500 Вт/см². При этом достигается также достаточная механическая прочность мишенного диска из спрессованного молибденового порошка. Такие параметры достигаются при обработке поверхности молибденового диска узко сфокусированным пучком от твердотельного лазера, вследствие чего на поверхности образуются проплавленные борозды, укрепляющие поверхность и весь объем диска.

Другой задачей является обеспечение эффективного теплоотвода от облучаемой мишени. По заводской технологии передняя часть мишени обдувается и охлаждается потоком газообразного гелия, а тыловая часть мишени – потоком воды при высоком давлении. Такая схема обеспечит отвод не более 500 Вт/см², что при энергии протонного пучка 18 МэВ соответствует интенсивности пучка не более 30 мкА – при том что циклотрон С18 способен обеспечивать в несколько раз более интенсивный пучок. Нами разработана и проходит испытания криогенная система охлаждения мишени, которая позволит проводить облучение – и соответственно увеличить производительность наработки изотопа – при интенсивности пучка не менее чем в два раза большей, чем предусмотрено заводской технологией.

Разработана и изготовлена также система восстановления дорогостоящего молибдена после облучения и выделения из него изотопа ^{99m}Tc. Система обеспечивает коэффициент восстановления не менее 95% и высокую чистоту ренгенированного молибдена.

АЗОЛИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ, МЕЧЕННЫЕ ФТОРОМ-18, - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТОДОМ ПЭТ

О.С. Федорова^{1,2}, С.К. Никольская², И.А. Глуздилов²,
Р.Е. Трифионов², Р.Н. Красикова^{1,2}

¹ФГБУ науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, fedorova@ihb.spb.ru; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии СПбГУ, Санкт-Петербург

Настоящее исследование объединяет недавние разработки в области синтеза азолильных производных аминокислот и пептидов (СПбГУ) и большой опыт в разработке методов синтеза меченых фтором-18 радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ (ИМЧ РАН). Создание новых радиотрейсеров с механизмами накопления в опухоли, отличными от механизмов, характерных для [¹⁸F]ФДГ (2-дезоксид-2-[¹⁸F]фтор-D-глюкозы), во многом определяет развитие метода ПЭТ. В последние годы растет интерес к применению аминокислот и пептидов как перспективных РФП для оценки нарушений метаболизма и процессов транспорта в опухолевых клетках, а также визуализации гормонозависимых опухолей. При создании препаратов, меченых фтором-18, необходимо решать задачи, связанные как со сложностью введения метки, так и с необходимостью улучшения туморотропных характеристик известных производных. Включение в структуру аминокислот и пептидов полиазотистого гетероциклического фрагмента (триазолильного или тетразолильного) позволяет повысить устойчивость таких соединений в биологических средах, а также улучшить их проницаемость через биологические мембраны для направленного транспорта радиоактивной метки к опухолям.

В молекулы аминокислот азолильные фрагменты могут быть введены вместо карбоксильной или amino-групп, а также в качестве заместителей в боковой цепи. В пептиды включение азолильных циклов возможно в качестве терминальных фрагментов или непосредственно в аминокислотную последовательность. Введение метки фтор-18 в аминокислоты или пептиды представляет собой нетривиальную задачу. Зачастую прямое нуклеофильное радиофторирование невозможно ввиду деактивации положения для замещения и необходимости использования жестких условий, что сопровождается разложением биоактивных молекул. В этих случаях непрямыми способами введения метки с использованием промежуточных соединений, меченных фтором-18 (prosthetic groups), являются наиболее эффективными. Для решения обозначенных задач хорошо зарекомендовали себя методы, основанные на применении клик-реакций (click-reactions), которые отличаются высокой стереоспецифичностью и выходом целевых продуктов в относительно мягких условиях. Наиболее известной реакцией этого типа является азид-алкиновое циклоприсоединение с использованием медного катализатора, при этом получаемый 1,4-дизамещенный триазол, является стабильным в *in-vivo* условиях. Другим перспективным методом введения метки является гликозилирование пептидов путем реакции с производными сахаров, меченными фтором-18, как например [¹⁸F]ФДГ или [¹⁸F]ФДР (5-дезоксид-5-[¹⁸F]фтор-рибоза).

Работа выполняется при финансовой поддержке СПбГУ (грант № 12.38.428.2015).

ВАЛИДАЦИЯ ПЭТ-ЦЕНТРА И ПРИМЕНЕНИЕ GMP В РАДИОФАРМАЦЕВТИКЕ

Елена Валерьевна Зелинская

Российское представительство акционерного общества ИОН БИМ АППЛИКЭЙШНС С.А., г. Москва Elena.Zelinskaya@iba-group.com

Лекарственные препараты это особый вид продукции. Качество ЛС должно быть обеспечено технологией и организацией производства так, чтобы продукция, не соответствующая установленным требованиям, не могла появиться.

Евразийский экономический союз (ЕАЭС) - международная организация региональной экономической интеграции, обладающая международной правосубъектностью. В ЕАЭС обеспечивается **свобода движения товаров, а также услуг**, капитала и рабочей силы. С 2016 года будут действовать единые правила регистрации и производства лекарственных средств на территории ЕАЭС. Государствами-членами ЕАЭС являются Армения, Беларусь, Казахстан, Российская Федерация, Киргизия.

Валидация - документированная процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.

Валидации подлежат:

- Проектная документация производственного участка;
- Технологическое оборудование; «Чистые» помещения;
- Аналитические методики и методики микробиологического контроля;
- Вспомогательные процессы (очистка, мойка, санитарная обработка);
- Технологический процесс;
- Инженерные системы, влияющие на качество готового продукта, лабораторного испытания (чистый, сжатый воздух, вода очищенная)

На предприятии проводится валидация: перспективная, текущая (сопутствующая), ретроспективная, повторная (ревалидация).

Перспективная валидация проводится на вновь вводимом или реконструируемом производстве, оборудовании перед его пуском.

Текущая/сопутствующая валидация проводится во время серийного, ранее не валидированного, производства.

Ретроспективная валидация проводится для продукта, который был отправлен на реализацию, на основе анализа ранее полученных, документально подтвержденных данных.

Повторная (ревалидация) проводится в плановом порядке в сроки, устанавливаемые предприятием или в случаях изменения документации и/или условий, которые могут повлиять на качество продукции.

Общий термин «валидация» разделяется на два понятия: «валидация» и «квалификация»/ «Аттестация».

Квалификация – это часть валидации процесса. Проводится для того, чтобы быть уверенными в том, что производственная система не влияет на качество продукта, а также для того, что если мы в ходе непосредственно валидации технологического процесса получим негативный результат – это не может быть связано с отказами оборудования/систем, а причины нужно искать в самом процессе.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМСУБСТАНЦИИ «НАТРИЯ ПЕРРЕНАТ, ^{188}Re , ЭКСТРАКЦИОННЫЙ» ДЛЯ СЕРИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.В. Зверев, Р.Д. Рузиев, А.В. Антонюк, О.И. Андреев,

*ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины»
ФМБА России Филиал «Завод «Медрадиопрепарат», Москва, zverev@fcpr.ru*

Радионуклид рения-188 считается одним из наиболее перспективных изотопов для применения в радионуклидной терапии, поскольку обладает высокой энергией β -излучения ($E_{\text{max}} = 2,12$ МэВ), в сопровождении мягкого γ -излучения (155 кэВ), что даёт возможность отслеживать распределение препарата в организме, а короткий период полураспада (16,9 ч) позволяет снизить радиационно-токсическое воздействие на здоровые органы и ткани пациента.

Для освоения технологии экстракционного получения перрената натрия ^{188}Re была разработана и создана полуавтоматизированная установка, включающая в себя: центробежный экстрактор, дистанционный пульт управления и модуль получения препарата. Проведена исследовательская работа по оптимизации характеристик получаемого продукта:

подобраны режимы работы установки, снижающие влияние радиолиза в системе на радиохимическую чистоту,

изучено влияние конструктивных особенностей центробежного экстрактора на технологический выход и pH получаемого раствора.

Особенностью экстракционной технологии является возможность длительной работы (более 7 месяцев) перрената натрия, ^{188}Re с высокой объемной активностью при однократной загрузке сырья ^{188}W . Таким образом, экстракционная технология обеспечивает более эффективное использование дорогостоящего сырья по сравнению с сорбционным генератором.

В результате проделанной работы «Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный» был зарегистрирован как фармацевтическая субстанция в реестре лекарственных средств № ФС-000452 и использовался для приготовления препарата «Фосфорен, ^{188}Re », разрабатываемого в рамках выполнения государственного контракта (при проведении доклинических и клинических исследований). На данный момент радиофармпрепарат «Фосфорен, ^{188}Re » находится на стадии регистрации.

В настоящее время «Натрия перренат, ^{188}Re , экстракционный» является единственной фармсубстанцией на основе рения-188, зарегистрированной в РФ для медицинского применения. Это открывает новые возможности для разработки целого ряда инновационных радиофармпрепаратов с ^{188}Re (аналогично препаратам с $^{99\text{m}}\text{Tc}$) и организации централизованных поставок высококачественной субстанции в клиники, что делает этот проект привлекательным и с коммерческой точки зрения.

ОБОРУДОВАНИЕ AGILENT ДЛЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

М.И. Мельник

Agilent Technologies, Москва, mikhail.melnik@agilent.com

В докладе представлены новейшие разработки и последние достижения Agilent для элементного анализа, а так же примеры использования оборудования в клинических исследованиях и для определения особо малых количеств радионуклидов.

ИСП-МС 7900 и 7800 Agilent – это новый стандарт производительности и чувствительности для квадрупольных масс-спектрометров. Спектрометры обладают беспрецедентной устойчивостью к сложным матрицам - уникальная система HMI (HighMatrixIntroduction) позволяет непосредственно, без разбавления, анализировать любые биологические пробы (кровь, моча и др.), а реакционно-коллизонная система нового поколения (ORS) в режиме с гелием позволяет устранять интерференции в сложных пробах и пробах неизвестного состава, проводить скрининг по всем элементам.

Единственный в мире тандемный ИСП-МС 8800 Agilent позволяет решать уникальные задачи и устранять практически любые интерференции, в том числе изобарные, с использованием коллизонного и реакционного режимов с различными газами (He, O₂, NH₃, H₂, CH₃F и др.). Конфигурация тандемного ИСП-МС исключает неопределенность, вызванную взаимодействием сопутствующих элементов с реакционными газами, результаты надежны и предсказуемы. Спектрометр обладает высочайшей чувствительностью, например, позволяет анализировать ¹²⁹I, ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs на уровне ppt (нг/л) и устранять интерференции от изобарных ионов ¹²⁹Xe, ⁹⁰Zr и ¹³⁷Ba.

ИСП-МС Agilent легко стыкуются с системами ВЭЖХ, ГХ и капиллярного электрофореза. Подобные системы позволяют решать уникальные задачи по определению валентных форм элементов, метало-органических и лекарственных форм, а так же метаболитов.

Новый ИСП-ОЭС 5100 Agilent с синхронизированным (одновременным) двойным обзором плазмы – это сплав последних достижений в аналитическом приборостроении и уникальных технологий Agilent. Спектрометр 5100 Agilent значительно расширяет возможности метода, обладает высокой чувствительностью, позволяет существенно увеличить производительность и снизить потребление аргона. Кроме всего, для анализа спектрометру достаточно небольшого количества пробы, что немаловажно при анализе проб содержащих радионуклиды – экономия ценного продукта и минимизация загрязнения оборудования.

Атомно-эмиссионный спектрометр с микроволновой плазмой - 4200 МП-АЭС Agilent не потребляет горючих и окисляющих газов, плазма возбуждается на азоте, а использование генератора азота в качестве источника газа существенно повышает уровень безопасности в лаборатории и сокращает текущие расходы. Спектрометр позволяет определять элементы в сложных пробах на уровне ppb.

ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ПРАВОВАЯ ОХРАНА

Г.Е. Кодина, А.О. Малышева, А.С. Чаговец, А.С. Самойлов, В.В. Уйба

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г.Москва, anastasiya.case@mail.ru

Возникновение интеллектуальной собственности связано с появлением в истории человечества первых результатов творческой деятельности и их материальной реализацией.

В соответствии с Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации и разработанной на ее основе Стратегии инновационного развития РФ на период до 2020 года инвестиции в научные исследования и разработки будут возрастать. Инновационным является процесс, в ходе которого научный результат или технологическая разработка реализуются с получением коммерческого эффекта.¹

По определению, представленному в ГОСТ Р 15.011-96, объект хозяйственной деятельности в определенный период может обеспечить коммерческий или иной успех на конкретном рынке только если обладает конкурентоспособностью.

Создание конкурентоспособной продукции трудоемкий процесс. Каждая стадия жизненного цикла объекта хозяйственной деятельности должна сопровождаться патентными исследованиями, позволяющими выявить: перспективные направления развития; размер, динамику роста, основные сегменты рынка; условия конкуренции на рынке данной продукции; надежность правовой охраны базовой идеи и других результатов интеллектуальной деятельности и т.п.

С появлением рынка возникают проблемы охраны интеллектуальной собственности. В настоящее время работы по правовой охране результатов интеллектуальной деятельности отечественными организациями (компаниями) проводятся бессистемно. Правовая охрана испрашивается на единичные охраняемые документы, которые не обеспечивают их надежную правовую охрану и не могут существенно повлиять на изменение экономической ситуации. Вместе с тем мировой практикой экономических отношений доказано, что эффективность коммерческих операций, прежде всего, на рынках наукоемкой продукции и высоких технологий, в значительной степени зависит от профессионально организованных работ по формированию правовой инфраструктуры этих операций, одной из важнейших частей которой является надежная правовая охрана объектов интеллектуальной собственности.²

В работе рассмотрены некоторые аспекты правовой охраны в области лекарственных средств и их коммерциализации на примере разработок ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

¹ - Экспертиза объектов патентного права и средств индивидуализации. Монография/ В.Е. Китайский - М.:Издатель Мархотин П.Ю., 2014. - 702 с.

² - Долгосрочная государственная стратегия Российской Федерации в области интеллектуальной собственности/ Проект - М., 2013.

ОПЫТ ОТРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, ¹⁸F, РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ» В ФГУП РФЯЦ-ВНИИТФ Г. СНЕЖИНСК

А.И. Немыченко, Н.А. Урушева, М.А. Егоров

*ФГУП «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт технической физики имени академика Е.И. Забахина», г.Снежинск,
E-mail: yniitf@vniitf.ru*

Одним из новых направлений в деятельности ФГУП РФЯЦ-ВНИИТФ является организация производства радиофармпрепаратов. С этой целью создан Комплекс по производству радиофармпрепаратов (далее по тексту Комплекс).

В настоящее время в Комплексе освоена технология получения радиофармпрепарата «Фтордезоксиглюкоза, ¹⁸F, раствор для внутривенного введения» (далее по тексту ¹⁸F-ФДГ), который используется для проведения радионуклидной диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Радиоактивным сырьём для производства ¹⁸F-ФДГ является радионуклид фтор-18, который нарабатывают по ядерной реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F в мишени циклотрона СС-18/9. В качестве мишенного вещества используют воду с обогащением по изотопу кислород-18 не менее 95%. Продолжительность облучения составляет до 110 минут. Образующийся радионуклид стабилизируется в химической форме фторид-иона (¹⁸F⁻).

Синтез ¹⁸F-ФДГ проводится по двухстадийному методу Хамахера на автоматизированном модуле FastLab фирмы «GE Healthcare», продолжительность которого составляет 22-25 минут. На первой стадии синтеза проводят реакцию нуклеофильного замещения фторид-ионом (¹⁸F⁻) трифлатной группы предшественника 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-трифторметил-β-маннопиранозы в присутствии межфазного катализатора 4,7,13,16,21,24-гексаоксо-1,10-дизаза-бицикло [8,8,8]гексоказана. Вторая стадия состоит в снятии ацетильной защиты путем щелочного гидролиза промежуточного тетраацетильного производного ¹⁸F-ФДГ водным раствором гидроксида натрия с концентрацией 2М при комнатной температуре. Используемая технология позволяет получать готовый препарат с радиохимическими выходами более 70% с учетом радиоактивного распада.

Контроль качества препарата ¹⁸F-ФДГ проводится на аналитическом оборудовании отечественного и зарубежного производства по следующим показателям качества: описание, подлинность, величина рН, объемная активность, радионуклидные примеси, радиохимическая чистота (радиохимические примеси), содержание глюкозы и 2-хлор-2-дезоксид-глюкозы, содержание криптофикса 2.2.2, содержание ацетонитрила и спирта этилового, содержание бактериальных эндотоксинов, изотоничность, стерильность.

Приобретенный опыт производства ¹⁸F-ФДГ позволил прийти к следующим выводам:

- после синтеза полученному препарату требуется корректировка изотоничности;
- сложность проведения доклинических и клинических испытаний РФП для ПЭТ;
- существование пробелов в нормативно-правовой базе производства РФП;
- отсутствие утвержденного порядка обучения и аттестации Уполномоченного лица и работников ПЭТ-центров и производителей РФП.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ В ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Советник директора ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России,
к.х.н., Дубинкин Д.О.

В России имеется ряд крупных специализированных объектов, на которых используются атомная энергия. Это, например, атомные электростанции и атомный флот, исследовательские реакторы, предприятия по добыче урана и изготовлению ядерного топлива; но наряду с этим существует и множество «неспециализированных» организаций и предприятий «народного хозяйства», где применяются радиационные источники (РИ), содержащие радионуклидные источники (РНИ) или радиоактивные вещества (РВ). Этот «мирный атом» трудится и в области ядерной медицины, где для диагностики и терапии используются радиофармацевтические препараты (РФП) в качестве открытых РНИ.

Ранее методики радионуклидной диагностики и терапии регистрировались Росздравнадзором в качестве медицинских технологий, но с 1 января 2012 года реестр медицинских технологий и само понятие «медицинские технологии» перестало существовать. Возникает много вопросов по процедуре применения лицензирования или регистрации Ростехнадзором применительно к объектам ядерной медицины.

Проблема актуальна, т.к. в России сегодня функционирует более 215 отделений радионуклидной диагностики (однофотонная сцинтиграфия), 30 учреждений позитронно-эмиссионной томографии (в ближайшей перспективе будет более 65) и 14 отделений радионуклидной терапии (в ближайшей перспективе более 20), для которых сегодня необходимо иметь лицензию Ростехнадзора на эксплуатацию РИ и изделий, в которых содержатся РВ.

В соответствии с ФЗ РФ № 170 «Об использовании атомной энергии» ст.36.1. и выходом ПП РФ № 1184 от 19 ноября 2012 г. «О регистрации организаций, осуществляющих деятельность по эксплуатации радиационных источников, содержащих в своем составе только РНИ 4 и 5 категорий радиационной опасности», от лечебных учреждений и общественных организаций в Ростехнадзор не однократно направлялись запросы о необходимости перехода от лицензирования к проведению процедуры регистрации РНИ. Во всех случаях был получен отказ, мотивированный тем, что указанная выше статья закона и методика категорирования РБ-042-07 распространяются только на закрытые РНИ.

При подробном изучении действующих в РФ нормативных документов становится очевидно, что категорирование РНИ возможно применять для открытых РНИ. Вот несколько доказательств:

В упомянутом выше нормативе «Методика категорирования закрытых радионуклидных источников по потенциальной радиационной опасности», РБ-042-07 в п.1.2.^[2] сказано: «При необходимости методику можно применять и для категорирования открытых радионуклидных источников».

В п.3.5. НП-038-11 «Общие положения обеспечения безопасности радиационных источников», сказано: «Для РФП устанавливаются категории опасности не выше 4».

В первоисточнике российской методики категорирования - руководстве по безопасности МАГАТЭ № RS-G-1.9, записано отдельным параграфом, что методика категоризации может применяться не только к закрытым, но и к открытым РИ с учетом условий и практики их применения. В качестве примера приведено использование открытых источников в ядерной медицине, а в приложении представлены рекомендованные категории типичных РИ.

Следовательно, организации, осуществляющие деятельность по эксплуатации РИ, содержащих в своем составе только РНИ, в том числе РФП, 4 и 5 категорий радиационной опасности, подлежат регистрации. Процедура регистрации прописана в приказе руководителя Ростехнадзора № 78 от 21.02.2013г и представляет собой достаточно простой процесс на уровне уведомления.

Почему важен переход от лицензирования к регистрации?

С медицинских учреждений необходимо снять нагрузку по оформлению и получению более 50 многостраничных документов и связанных с этим финансовых и временных затрат. Среди документов, которые нужно предоставлять в Ростехнадзором согласно п. 18 Административного регламента предоставления услуги по лицензированию деятельности в области использования атомной энергии (утверждён приказом руководителя Ростехнадзора от 08.10.2014 г. № 453) имеются:

- документ о признании соответствующим органом управления использования атомной энергии пригодности заявителя эксплуатировать радиационный источник или пункт хранения и осуществлять собственными силами или с привлечением других организаций деятельность по размещению, проектированию, сооружению, эксплуатации и выводу из эксплуатации радиационного источника или пункта хранения, а также деятельность по обращению с радиоактивными веществами (ПП РФ № 412-1996 г., ПП РФ № 88- 2011 г.);
- заключения государственной экологической экспертизы;
- сведений о получении решения о размещении, сооружении радиационных источников или пунктов хранения;
- и многие другие.

Для получения только перечисленных документов готовятся отдельные пакеты документации и согласуются в различных государственных органах, где диктуются свои правила. Только от одних названий этих документов у заместителей главных врачей (именно они как правило являются ответственными за РБ) наступает шоковое состояние.

Что же нужно представлять в Ростехнадзор при процедуре регистрации?

При переходе к регистрации необходимо будет только подать заявление, о том, что в медицинском учреждении осуществляет деятельность по эксплуатации радиационных источников, содержащих в своем составе только РНИ 4 и 5 категорий радиационной опасности и подать данные о:

- санитарно-эпидемиологическом заключении;
- разрешениях Ростехнадзора;
- имеющихся РНИ; и всё это займёт всего 2 странички (!).

А самое главное, при переходе от лицензирования к регистрации отпадёт необходимость материальных затрат на:

- проведение экспертизы документов при получении лицензий Ростехнадзора;
- получение заключения государственной экологической экспертизы;
- финансовое обеспечение гражданской-правовой ответственности за убытки и вред, причиненные радиационным воздействием.

Главный врач и его заместитель не должны заниматься несвойственными задачами, они должны повышать организацию лечения больных и уделять внимание квалификации своих подчинённых.

В дальнейшем, необходимо будет упростить «требования к физической защите», заменив этот термин на термин, используемый в МАГАТЭ, «требования к сохранности» и прививать культуру безопасности в медучреждении.

Так как регистрацию проводит Ростехнадзор, хочется пожелать, чтобы Министерство здравоохранения Российской Федерации **разработало и согласовало с Ростехнадзором документ (методику или ведомственную инструкцию) о переходе от лицензирования к регистрации в ядерной медицине**, ведь механизмы и компетентные специалисты для этого имеются.

ОПЫТ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ РАДИОХИМИКОВ (РАДИОФАРМАЦЕВТОВ) В ИМЧ РАН И ИНСТИТУТЕ ХИМИИ СПбГУ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Р.Н.Красикова^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН), Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Институт химии, каф. Радиохимии, Санкт-Петербург; raisa@ihb.spb.ru

Проблема подготовки специалистов-радиохимиков и радиофармацевтов для синтеза и контроля качества радиофармпрепаратов (РФП) в центрах позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) является крайне актуальной во всем мире, в том числе и в России. Программы обучения на немногочисленных кафедрах радиохимии российских университетов не ориентированы на задачи ядерной медицины, хотя именно на основе широкого университетского образования подготовка таких специалистов считается наиболее эффективной. Основной проблемой является отсутствие в российских университетах и вузах соответствующей инфраструктуры, в особенности в случае короткоживущих ПЭТ радионуклидов, для производства которых нужен дорогостоящий циклотрон и сложные радиохимические технологии. ИМЧ РАН является первым в России ПЭТ центром, включающим современный циклотронно-радиохимический комплекс. Сотрудничество ИМЧ РАН и каф. радиохимии СПбГУ продолжается многие годы: под руководством сотрудников лаб радиохимии ИМЧ РАН были выполнены дипломные работы, магистерские и кандидатские диссертации, посвященные разработкам новых методов синтеза РФП для ПЭТ. Новым этапом в подготовке «ПЭТ-радиохимиков» (2012 г.) было введение в СПбГУ в рамках дисциплины «радиохимия» новых рабочих программ для бакалавров: «Методы синтеза радиофармацевтических препаратов для ядерной медицины» и магистров: «Методы получения радиофармпрепаратов на основе циклотронных и генераторных радионуклидов для использования в радионуклидной диагностике». При обсуждении этих программ в докладе будет рассмотрен и опыт зарубежных университетов.

Параллельно в 2011 г. в ИМЧ РАН была разработана краткосрочная программа обучения (стажировка) «на рабочем месте радиохимика» (2-8 недель). Программа рассчитана на специалистов, планирующих или начинающих работу в ПЭТ центрах в должности радиохимиков/радиофармацевтов и имеющих высшее образование по специальностям: радиохимия, органическая химия, химическая технология, биотехнология, фармацевтика, аналитическая химия и другим. Принципиально важным является тот факт, что в дополнение к теоретическому курсу стажерам предоставлялась возможность проведения радиоактивных синтезов и контроля качества РФП как под руководством опытных сотрудников, так и самостоятельно. Этот метод дал отличные результаты на этапе подготовки радиохимиков и циклотронных инженеров для вновь открываемых региональных ПЭТ центров (Хабаровск, Казань, Красноярск и др.), и распространение такого опыта, безусловно, заслуживает внимания.

Для реализации новых образовательных программ в области радиохимии и радиофармацевтики в вузах издано учебное пособие «Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины» (2014 г.), в котором рассмотрены основные аспекты синтеза РФП для планарной гамма-сцинтиграфии, ОФЭКТ и ПЭТ, а также радиотерапии.

THE APPROACH TO DIRECT NUCLEOPHILIC SYNTHESIS OF ^{18}F -FLUORINATED AROMATIC AMINO ACIDS LABELLED IN ALPHA FLUOROMETHYL GROUP

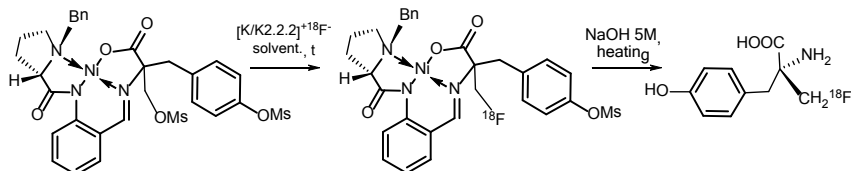
O.F. Kuznetsova¹, V.V. Orlovskaja¹, O.S. Fedorova¹, V.I. Maleev²; Yu.N. Belokon²; A. Geolchanyan³; A.S. Saghyan³; L. Mu⁴, R. Schibli⁴; S.M. Ametamey⁴; R.N. Krasikova¹

¹N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, RAS, St.-Petersburg, Russia; ²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, RAS, Moscow, Russia; ³SPC Armbiotechnology NAS, Yerevan, Republic of Armenia; ⁴Center for Radiopharmaceutical Sciences of ETH, PSI and USZ, Zurich, Switzerland; raisa@ihb.spb.ru

The fluorine-18 is considered as an ideal PET radionuclide due to appropriate nuclear-physical properties, relatively long half-life (109.8 min) and a multiform ^{18}F -radiochemistry. ^{18}F -labeled aromatic amino acids (^{18}F FAA) have been introduced as PET radiotracers for imaging of cerebral tumors (2- ^{18}F fluoro-L-tyrosine) and evaluation of the integrity of dopamine neuronal system (6- ^{18}F fluoro-L-DOPA, 6- ^{18}F fluoro-*m*-tyrosine) since the early 1980's. However, their clinical application has been hampered by difficult radiosynthesis of ring-fluorinated analogues *via* nucleophilic route. For routine production of the ^{18}F FAA most of PET centers have to employ electrophilic fluorination approach associated with difficulties to handle and operate gaseous ^{18}F F₂ target.

Labeled tyrosine derivatives carrying monofluoro methyl group at alpha position have been considered as potential PET radiotracers for tyrosine hydroxylase (TH) activity which is important in catecholamine synthesis. The synthesis of alpha-fluoromethyl-6- ^{18}F fluoro-*m*-tyrosine has been developed¹ but the label was introduced into aromatic ring *via* electrophilic radiofluorination. Recently nucleophilic approach has been suggested for the preparation of racemic α - ^{18}F fluoromethyl phenylalanine following separation of the isomers by chiral HPLC; cyclic sulfamidate precursor was prepared from D,L-benzylserine².

In this work we evaluated an approach for enantiomerically pure alpha- ^{18}F fluoromethyl-L-tyrosine that could be obtained *via* direct nucleophilic fluorination of Ni^{II} complex as radiolabeling precursor with mesyl leaving group. Radiofluorination was performed in various solvents (acetonitrile, dichlorobenzene, DMSO, DMF, acetone) in the presence of different phase transfer catalysts (kryptofix/K₂CO₃, kryptofix/KH₂PO₄, 18 crown-6/KHCO₃, TBACO₃, TBAHCO₃). Under all the investigated conditions ^{18}F -fluorination efficiency was very poor, except reaction in acetone, where up to 16% yield (by radioTLC) was observed (kryptofix/K₂CO₃, 60°C, 10 min). Work is now in progress to optimize the precursor structure. This study was supported by SNF grant IZ73ZO_152360/1.



¹ D. Murali et al. Appl. Rad. Isot. 2003, 59:237–243; ²C.Huang et al., Nucl Med Biol. 2013, 40:498-506.

ЭТАЛОННЫЕ И КАЛИБРОВОЧНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ И КАЛИБРОВКИ ПРИБОРОВ И ОБОРУДОВАНИЯ

А.Б.Рогозов, А.А.Беспокоев, М.В.Мионов

ЗАО «РИТВЕРЦ», Санкт-Петербург

В докладе рассмотрена номенклатура и характеристики эталонных и контрольных закрытых радионуклидных источников, используемых при производстве радиофармпрепаратов и в процессе их применения:

- источники типа ОИДК в двух вариантах исполнения, используемых в мировой практике, с радионуклидами Co-57; Co-60; Ва-133 и Cs-137 для калибровки радиометров: Curiementor, РИС-1, Atomlab 100, СКС-99 и др;
- источники с радионуклидом Ge-68 для калибровки детекторов позитронно-эмиссионных томографов;
- источники с радионуклидом Na-22 для калибровки детекторов ПЭТ-КТ;
- «карандашные» маркеры с радионуклидом Co-57, используемые в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ);
- эталонные источники гамма-излучения для градуировки широкого класса радиометрической и спектрометрической аппаратуры и, в первую очередь, полупроводниковых гамма-спектрометров.

В докладе рассмотрены также вопросы поставки источников в медицинские учреждения и научные центры.

ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРАВИЛ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

О.И. Андреев^а, О.Н. Илющенко^а, О.А. Нагурный^а, Р.Д. Рузиев^а, Г.Е. Кодина^б

^а Завод «Медрадиопрепарат» филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, г. Москва, ruzyev@fscr.ru
^б ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

Первые правила GMP появились ровно 50 лет назад в США, которые позже были приняты и в Европе. С этого времени во многих странах мира с развитой фармацевтической промышленностью, GMP является обязательным условием для получения лицензии на производство лекарственных средств. Стабильное, абсолютно повторяемое производство, где нет места случайностям, ошибкам и скрытым дефектам достигается за счет высокого технического уровня, качества и надежности всех элементов производства. Требования к производству и контролю качества лекарственной продукции на заводе «Медрадиопрепарат», охватывают все факторы, которые по отдельности или вместе влияют на качество радиофармпрепаратов (РФП). Специфика процессов производства и контроля РФП для ядерной медицины имеет ряд особенностей требующая тонкого внедрения отдельных элементов концепции GMP.

Основная особенность производства РФП – применение в производстве радиоактивного сырья – мощного источника ионизирующего излучения (ИИИ), работа с которым регламентирована нормативными документами НРБ и ОСПОРБ, жёстко диктующими максимальные количества ИИИ на рабочем месте, которое из-за особенностей методов контроля не всегда возможно оборудовать средствами защиты.

Производство РФП, как правило, не является крупномасштабным. Для выпуска серии препарата используются малые количества радиоактивного сырья, имеющего небольшой объём и высокую активность, что усложняет отбор проб для входного контроля. Помимо этого, вследствие малого объема производства, возникают трудности по осуществлению регламентированных норм пробоотбора готовой продукции.

Длительность методов анализа, а также короткие сроки годности РФП, приводят к отсроченности получения результатов микробиологических испытаний, содержания примесей, контролируемых согласно Государственной Фармакопее.

При соблюдении правил дозиметрического контроля маркировка первичной упаковки, которая может занимать более 50% поверхности флакона, ведётся на этапе её подготовки до фасовки препарата. Это в свою очередь затрудняет проведение контроля на механические включения в соответствии с требованиями установленными МЗ РФ.

Перечисленная небольшая часть вопросов свидетельствует, что на данной стадии внедрения правил организации производства в повседневную деятельность показывает необходимость большей гармонизации нормативно-правовых отношений между производителями и государственными фармацевтическими регуляторами.

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ МОДУЛЕЙ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИЗОТОПОВ F-18 и C-11

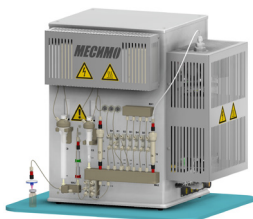
Йожеф Чомор, А.С.Союзов, А.А Ядыкин

АО НИИТФА, Москва, assouzov@niitfa.ru, 8 (495) 730-80-10 доб. 49-77

В настоящее время, общемировая потребность в поставке АМС РФП для ПЭТ - исследований почти полностью удовлетворяется ключевыми мировыми производителями. Отечественные разработки не имеют достаточного спроса и, как правило, не выходят за стены предприятий-изготовителей по разным причинам. В связи с этим, перспективной рассматривается идея кооперации российского производителя с одним или несколькими зарубежными компаниями-производителями АМС РФП.

ОАО «НИИТФА», наращивая свой собственный научный и производственный потенциал в области разработки АМС РФП, успешно сотрудничает с сербской компанией Elex Commerce d.o.o., перенимая опыт в вопросах разработки и изготовления приборов для производства наиболее распространенных и доступных радиофармацевтических препаратов, в т.ч. на основе изотопов углерод-11 и фтор-18.

В рамках проекта, совместными усилиями изготовлен прибор для синтеза радиофармпрепарата ^{11}C -метионин.



Технические характеристики:

- время, необходимое для подготовки модуля синтеза к запуску: ≤ 20 мин.;
- времени, необходимого для всего синтеза: ≤ 15 мин.;
- время подготовки к последующему запуску: ≤ 1 ч.;
- максимальное давление инертных газов в системе: 2 бар.;
- точность регулирования температуры: ± 2 °С.;
- используемые материалы: (РЕЕК), (ПТФЭ), кварцевое, боросиликатное стекло, поли-этилена (РЕ), полипропилена (РР).;
- интерфейс на русском языке.

Качество продукта удовлетворяет требованиям:

- выход: $\geq 35\%$ (рассчитывается в конце облучения мишени)
- радиохимическая чистота: $\geq 95\%$
- радионуклидная чистота: $\geq 99\%$.

На завершающих стадиях разработки находится прибор для синтеза препарат ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.



Технические характеристики:

- время, необходимое для подготовки модуль синтеза к запуску: ≤ 20 мин.;
- времени, необходимого для всего синтеза: ≤ 30 мин.
- время подготовки к последующему запуску: ≤ 1 ч.
- максимальное давление инертных газов в системе: 2 бар.
- точность регулирования температуры: ± 2 °C.
- материалов, разрешенных для контакта с продуктом: (PEEK), (ПТФЭ), боросиликатное стекло, полиэтилена (PE), полипропилена (PP), поликарбонат (PC).
- интерфейс на русском языке

Качество продукта удовлетворяет требованиям:

- выход: $\geq 65\%$ (рассчитывается в конце облучения мишени)
- радиохимическая чистота: $\geq 98\%$
- радионуклидная чистота: $\geq 99\%$.

Секция 5.

**Обращение радиофармацевтических препаратов
в свете принятия
«Соглашения о единых принципах
и правилах обращения лекарственных средств в рамках
Евразийского экономического союза»**



Section 5.

**The Radiopharmaceuticals circulation in connection
with approved
«Agreement on Common Principles and Rules for Circulation
of Pharmaceuticals within
the Eurasian Economic Union»**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОЛИЗА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ТАЛЛИЕВЫХ МИШЕНЕЙ

Сламкулов И.Е., Князев А.М., Медведева З.В., Чакрова Е.Т.

Институт Ядерной Физики, г. Алматы, E-mail: 19ilias91@mail.ru

Для получения радионуклида ^{201}Tl с высокой удельной активностью на циклотроне Cyclone-30 используется высокая плотность тока выведенного пучка протонов с энергией выше 24 МэВ. При таких достаточно жёстких условиях облучения предъявляются повышенные требования к качеству нанесения слоя таллия на подложку мишени.

Для внедрения в производство технологии получения ^{201}Tl на циклотроне Cyclone-30 были проведены эксперименты по изучению влияния плотности тока, состава и скорости циркуляции электролита на качество нанесения таллиевого слоя на медную подложку.

Качество нанесения таллия контролировалось методом оптической микроскопии и проведением температурных испытаний.

В результате исследований определены оптимальные параметры режима электролиза, обеспечивающие воспроизводимое нанесение 78 ± 2 мкм таллия на медную подложку.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ И ИЗГОТОВЛЯЕМЫЕ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

О.С. Ормантаев, А.С. Рахимов, Ю.А. Зарипова

Научно-исследовательский институт экспериментальной и теоретической физики Казахского национального университета им. аль-Фараби, г.Алматы, Республика Казахстан

Радиофармпрепараты изготавливаются в Республике Казахстан на базе Института Ядерной Физики (г. Алматы) и используются в медицине с диагностической целью в некоторых городах Казахстана.

В ИЯФ РК радиофармпрепараты производятся лабораторией на ядерном реакторе ВВР-К. Разработаны технологии производства «Натрия пертехнета-^{99m}Tc, раствор для инъекций» из транспортируемого гель-генератора ^{99m}Tc, технология получения «Натрия йодид¹³¹I, раствор». Находятся на различных стадиях разработки и испытания «**Натрия о-йодгиппурат¹³¹I; раствор для инъекций**» «ДТПА-^{99m}Tc, раствор для инъекций» и другие препараты. В качестве материалов для облучения могут быть использованы как доступные и относительно дешевые природные материалы, так и мишени, обогащенные изотопами того или иного элемента. Производимые препараты соответствуют параметрам, отраженным в документах на их производство и подтверждены «Заключением о безопасности и качестве». На рисунке 1 изображен спектр одного из исследуемых образцов.

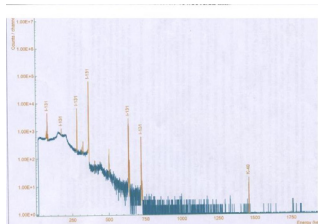


Рисунок 1 – Измеренный спектр образца для определения радионуклидной чистоты препарата «Натрия йодид¹³¹I, раствор»

Логистическая схема поставки радиофармпрепаратов учитывает их периоды полураспада, скорость доставки, наличие и стабильность заказов. Проверка качества выполняется в специально оборудованной низкофоновой лаборатории с помощью α -, β -, γ -спектроскопии высокой точности. Для радиоэкологических, геофизических и биомедицинских исследований производятся также индикаторные растворы, меченные изотопами ¹³⁴Cs, ⁸⁵Sr, ¹³¹I, ³H.

В коллаборации с ядерно-физическими лабораториями КазНУ им. аль-Фараби проводится постоянный научный поиск новых методов идентификации примесей и их очистки и технологии производства новых видов радиофармпрепаратов. Сложные ядерно-физические расчеты выполняются на основе созданных «Справочник атомных ядер-NDBR&C.», «Справочник атомов-ADBR&C», а также оригинального пакета компьютерных программ. Кроме того, при расчетах биофизических процессов, происходящих в объеме клетки под действием излучения используется созданная авторами «Клеточная Информационная Система».

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ЦЕНТРА ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

С.Д. Бринкевич, Г.В. Чиж

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
slavachemist@gmail.com*

В настоящее время на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» завершается строительство Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии, ведутся пуско-наладочные работы. Директивный срок запуска производства – 1 сентября 2015.

Необходимость создания Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии была обоснована переходом на современные стандарты диагностики и лечения больных с онкопатологией, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Ожидается, что внедрение метода позволит улучшить результаты лечения пациентов, сократить экономические расходы на проведение лекарственной терапии и увеличить долю финансово-сберегающих операций, а также исключить необходимость направления больных для диагностики за пределы Республики Беларусь.

С учетом статистических данных о заболеваемости населения в Республике Беларусь потребности в проведении ПЭТ-диагностики в 2015 году были оценены на уровне не менее 15 000 исследований в год, а в 2020 году – 20 000. Поэтому концепция создания Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии предусматривала организацию на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова производства радиофармпрепаратов мощностью не менее 30000 индивидуальных доз [¹⁸F]ФДГ в год, а также по 200-250 доз/год [¹⁸F]ФЛТ, [¹⁸F]ФЭТ и [¹¹C]метионина. В комплексе с радиохимическим производством на одной площадке будут работать 3 аппарата ПЭТ/КТ. В среднесрочной перспективе планируется установка еще 2 ПЭТ/КТ на базе Минского городского онкодиспансера (в 14 км от радиофармацевтического производства).

Компоновочное решение Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии включает циклотронно-радиохимический корпус (№1) полезной площадью 1766,11 м² и медико-диагностический корпус (№2) полезной площадью 8619,79 м², соединенные между собой галереей. Нароботка фтора-18, углерода-11 и «твердотельных» нуклидов будет выполняться на циклотроне Cyclone 18/9 НС фирмы ИВА (Бельгия), производство радиофармпрепаратов в соответствии с требованиями GMP организовано в 4 горячих лабораториях, укомплектованных камерами Comescer (Италия). Помимо помещения контроля качества в контролируемом периметре предусмотрена «холодная лаборатория» и большой блок складских и вспомогательных помещений. Все технические помещения систем, обеспечивающих функционирование радиофармацевтического производства, вынесены на технический этаж и в подвал. Особенностью медико-диагностического корпуса является блок индивидуальных радиационно-защитных палат для пациентов, в том числе 10 помещений для релаксации и 21 – для снижения мощности дозы после исследования.

В докладе представлена актуальная информация о ходе пуско-наладочных работ Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии, проанализированы основные проблемы, возникшие при его проектировании и строительстве. Приведен белорусский опыт подготовки кадров для радиофармацевтических производств, рассмотрены вопросы совершенствования национальной нормативно-правовой базы в области производства и медицинского применения короткоживущих нуклидов.

ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ ^{18}F -FDG МЕТОДОМ ПЭТ/КТ В КАЗАХСТАНЕ

С. А. Нуркенов, К.А.Кутербеков*

АО «Республиканский диагностический центр» г. Астана, Казахстан.

**ЕНУ имени Л.Н. Гумилева. г. Астана, Казахстан.*

Эл.адрес: S.Nurkenov@gmail.com

Целью данной работы является производство и применение ^{18}F -FDG методом Позитронно-эмиссионной томографии.

Одной из новейших технологий лучевой диагностики является метод Позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной (далее - ПЭТ/КТ) с применением радиофармпрепарата ^{18}F -FDG. Совмещенная ПЭТ-КТ дает возможность за одно обследование получить и морфологическую, и функциональную информацию всего тела или одного органа в целом. Для целей ПЭТ/КТ используются чрезвычайно короткоживущие радионуклиды. Получение из них радиофармпрепаратов представляет собой серьезную проблему - на производство изотопа ^{18}F , синтез меченого соединения (причем не простой, а направленный - изотоп должен быть введен в точно назначенное место в молекуле), доставку препарата к больному, введение препарата в организм человека и проведение анализа.

В результате выполнения научных исследований за 1-ый квартал 2014 года, было проведено 207 исследований. В качестве основных показаний к проведению ПЭТ/КТ исследований изложены следующие: диагностика злокачественных опухолей различных типов и локализаций: включая головной мозг, определение регионального распространения и поиск отдаленных метастазов злокачественных опухолей, дифференциальная диагностика, диагностика эффективности комбинированного лечения онкологических заболеваний и др.

В большинстве случаев, применение радиоизотопной диагностики помогает сохранить жизнь пациентам. Ценность наших ПЭТ/КТ исследований заключается в выявлении заболеваний, не диагностируемых другими методами на ранней стадий, когда возможно излечение, а также в улучшении состояния и продлении жизни тяжелобольных пациентов.

Литература:

1 «Первый опыт использования позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в онкологической практике Республики Казахстан» / Ахметов Е.А., Канафин Г.К., Рыскулова Г.О., Ибраев К.К., Базарбаев Н.А., Нуркенов С.А. / Материалы IV Евразийского радиологического форума, (Алматы 2011г.) 15-16 июля 2011г. С.61-62.

2 Позитронная эмиссионная томография. /А.М.Гранова и Л.А.Тютин./ г.Санкт-Петербург. 2008 г. РНЦРХТ.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЗАХСТАНЕ

Джаканова М.Т.

*Отдел радиофармпрепаратов, АО «Республиканский диагностический центр», Астана,
e-mail: marita_orken@mail.ru*

Настоящий материал посвящен современным радиофармацевтическим препаратам, которые производятся и применяются в Республике Казахстан.

Современный центр ядерной медицины можно назвать самым сложным и самым дорогостоящим медицинским комплексом. Если в 2010 году в нашей республике открылся единственный Центр ядерной медицины с отделом изготовления радиофармпрепаратов на базе АО «Республиканский диагностический центр» (далее- РДЦ), но на сегодняшний день количество ПЭТ-центров достигло к 5.

Наш диагностический центр располагает отделением радиоизотопной диагностики и отделом радиофармпрепаратов. Отдел радиофармпрепаратов обеспечивает диагностическими фармацевтическими препаратами исследований на позитронно-эмиссионном томографе и однофотонном эмиссионном компьютерном томографе. Все работы по изготовлению диагностических препаратов проводятся в соответствии с требованиями санитарных норм для фармацевтического производства и нормами радиационной безопасности. Кроме того, отдел оснащен всем необходимым оборудованием, в том числе, циклотроном для получения радиоактивных изотопов «Cyclone 18/9» и автоматизированными модулями синтеза радиофармпрепаратов производства компании ИВА, Бельгия. В настоящее время отдел радиофармпрепаратов является единственным в Казахстане производителем диагностических радиофармацевтических препаратов для позитронно-эмиссионной томографии «18F-фтордезоксиглюкоза» и «18F-фторид натрия».

Отдел радиоизотопной диагностики занимается исследованием метаболизма органов и систем организма с помощью радиоизотопов, что позволяет диагностировать онкологическую патологию, заболевания миокарда, щитовидной и паразитовидной желез, раздельную функцию почек, функцию печени, перфузию головного мозга, тромбозомболию ветвей легочной артерии.

В таблице приведены данные по количеству синтезов радиофармпрепаратов (18F-FDG, 18F-NaF) и радионуклидных исследований за 2010-2015 гг.

Годы	2010	2011	2012	2013	2014	2015, 1 кв.
Количество синтезов	126	140	154	191	127	53
Количество ПЭТ/КТ исследований	232	1212	1671	2358	644	~218

В настоящее время появления новых ПЭТ-центров, как клиника УДП РК, в Семипалатинском онкодиспансере, в онкологическом центре «Сункар» г. Алматы и перспектива создания Центра ядерной медицины и биофизики в г. Алматы однозначно требуют новых разработок технологии радиофармацевтических препаратов и создания научно-методической базы для внедрения перспективных радиофармпрепаратов в клиническую практику Республики Казахстан.

СОЗДАНИЕ МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНОВОГО СОРБЕНТА

А.Васидов., Е.А.Маркелова., С.Хужаев

Институт ядерной физики АН РУз, Ташкент, samad@inp.uz

В работе исследованы разные модифицированные добавки в раствор хитозана, полученного из куколок тутового шелкопряда, используемого для полного осаждения радионуклидов ^{131}Cs и создания микросферических источников рентгеновского излучения (МСИРИ), используемых в лечении раковых опухолей.

Для образования герметичных биоразлагаемых полимерных микросфер, гранулирование проводили в щелочном растворе с последующей обработкой полученных микрозерен раствором глутарового альдегида.

Основными результатами исследования являются:

– достижение варьируемой радиоактивности МСИРИ по ^{131}Cs в интервале 10^7 - 10^8 Бк/МСИРИ;

– достижение минимальной концентрации примесных радионуклидов в целевом растворе ^{131}Cs в интервале 0,015-0,02%;

– найден оптимальный состав модифицированных добавок в уксуснокислый раствор хитозана для селективного и полного осаждения радионуклида ^{131}Cs ;

– найдена оптимальная концентрация щелочного раствора и глутарового альдегида,

– установлено время обработки и pH среды для получения биополимерных МСИРИ с диаметрами (0.8-1.0 мм), обладающих высокой механической прочностью и требуемой радиоактивностью.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА $^{18}\text{F-NaF}$

Джаканова М.Т., Жанзакова Ж.Р., Мукажанова М.У.

*Отдел радиофармпрепаратов, АО «Республиканский диагностический центр», Астана,
e-mail: marita_orken@mail.ru*

Для улучшения качества радионуклидной диагностики настало время синтеза новых фармакологических контрастных средств. В основу синтеза новых препаратов или субстанций должен быть положен принцип тропности к определенным тканям или биологическим процессам в организме человека.

С конца 2014г. начали изготавливать радиофармпрепарат $^{18}\text{F-NaF}$. $^{18}\text{F-NaF}$ раствор для инъекции применяется в качестве агента визуализации костей с целью определения измененных очагов остеогенной активности. В виду своей общности с минеральным составом кости, является лучшим «индикатором» в диагностике именно остеобластических и смешанных типов метастазов. Тенденция скапливания $^{18}\text{F-NaF}$ в непосредственной близости от первичных и метастатических злокачественных опухолей в кости, оказалось клинически полезным в обнаружении таких поражений.

Материалы и методы. ^{18}F получают на ускорителе протонов по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ при облучении воды, обогащенной O-18 , степень обогащения не менее 95%. Образующийся радионуклид фтор-18 стабилизируется в химической форме фторида, фтор-18 ($^{18}\text{F}^-$, F^-) и транспортируется в автоматический модуль синтеза Synthera 185, где заранее подготовлена с помощью набора реактивов Synthera $^{18}\text{F-NaF}$ Reagent Set. После готовый продукт с помощью автоматизированного диспенсера (Theodorico, Comecor) разливается во флаконы. Контроль качества готового продукта проводится согласно аналитическому нормативному документу по параметрам: pH, радиохимическая идентификация (РХИ), радиохимическая чистота (РХЧ), радионуклидная идентификация (РНИ), радионуклидная чистота (РНЧ), бактериальные эндотоксины и стерильность.

Результаты и обсуждения: При изготовлении производственных образцов радиофармпрепарата $^{18}\text{F-NaF}$ были получены конечные продукты с выходом $92\pm 5\%$ и на основе проведенных анализов контроля качества разработан аналитический нормативный документ (АНД) предприятия в соответствии требованиям Государственной Фармакопеи Казахстана с учетом требований к радиофармацевтическим препаратам, приводимых в Европейской Фармакопее и Фармакопее США (USA 31).

Последующее серии изготавливаемых препаратов по качеству соответствовали требованиям АНД предприятия, что подтверждается протоколом контроля качества радиофармпрепарата $^{18}\text{F-NaF}$.

Короткоживущий радионуклид, фтор-18 (период полураспада 109,77 мин) по своим ядерно-физическим характеристикам является пригодным изотопом фтора для целей радионуклидной диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Его отличительной особенностью является относительно низкая радиационная нагрузка на кровь и организм в целом. В отделе радиоизотопной диагностики 27 пациентам проведены ПЭТ/КТ-исследования с радиофармпрепаратом $^{18}\text{F-NaF}$.

РАЗРАБОТКА НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ РАКА КАК МЕМБРАННОЙ БОЛЕЗНИ

Н.Г. Ригер, В.В. Дьячков, Ю.А. Зарипова, А.Л. Шакиров, В.П. Болтенков,
А.А. Комаров, В.А. Сысоев, А.В. Юшков, О.С. Ормантаев, А.С. Рахимов

НИИЭТФ КазНУ им. аль-Фараби, г.Алматы, Республика Казахстан

В настоящее время «формула рака» не установлена, да и сама возможность такой формулы является нерешенной проблемой. В мировой литературе с наибольшей частотой появляется формула: «Рак – это мембранная болезнь». Такая формула актуализируется в наивысшей степени, если рассматривать радиогенный рак легких, бронхов, молочной железы женщин (да и мужчин), рак желудка. Дело в том, что радиоактивные частицы, в первую очередь, встречая на своем пути к клетке ее мембрану, прорывают в мембране, так называемые, треки, образуемые за счет атом-атомных каскадных смещений.

Несомненно, что часть указанных треков быстро «залечивается» в живой, наполненной жидкостью, материи, но часть все же, по-видимому, консервативно закрепляется и изменяет метаболизм клетки. Такие необратимые процессы наиболее вероятны при попадании в организм, например, в легкие при дыхании, изотопов радона: ^{219}Rn ($T_{1/2}=3,92$ сек); ^{220}Rn (55,3 сек); ^{222}Rn (3,824 дня). При распадах изотопов радона вылетают альфа-частицы со средней энергией 5.5 МэВ, вызывая тяжелые радиационные дефекты в организме, в частности, в мембранах клеток.

Авторами в течение ряда лет для микробных, растительных и животных клеток исследовалась функция «доза-эффект» при альфа-облучении с энергией 5,5 МэВ. Такие исследования показали, что альфа-разрушение мембран клеток имеет в зависимости от дозы практически линейный характер, что наводит на мысль о разработке эффективных мер по залечиванию именно радиационных треков в мембранах. В качестве основного материала для такого залечивания избраны, известные в радиобиологической практике, сферосомы, извлекаемые из зерен пшеницы или других злаковых растений. Подбор сопоставимых радиусов сферосом с радиусами треков в мембране, дает искомый эффект по удалению (залечиванию) треков из материала мембран.

Наиболее сложной в предлагаемой технологии оказалась таргетная доставка сферосом в облучаемый альфа-частицами орган. В модельных экспериментах с клетками растений («in vitro») результат оказался положительным – производная кривой «доза-эффект» оказалась существенно меньше, когда в образец подмешивались сферосомы, чем образец без сферосом. Механизм залечивания при этом нам представляется достаточно тривиальным – сферосомы, имея тот же молекулярный состав, что и мембрана растительной клетки, проникают в канал трека альфа-частицы и блокируют его.

При дальнейшем переходе к лечебной практике с лабораторными животными реализация предлагаемой технологии будет сведена к выбору радиусов сферосом, в зависимости от поражаемых опухолью клеток, с дальнейшей доставкой в опухоль полых или лекарственно наполненных сферосом. Для полной реализации таргетной технологии полость сферосом, видимо, придется заполнять не только веществами, близкими к молекулярной структуре мембраны, или лекарственными веществами, но и нанопорошками, обладающими магнитными свойствами для магнитной навигации сферосом по кровеносной или лимфатической системам.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ, СОВМЕЩЕННАЯ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»

Г.А. Скакова

*АО «Республиканский диагностический центр» г. Астана Республика Казахстан.
E-mail: Skakovagul@yandex.ru*

Рак шейки матки - злокачественная опухоль, которая находится на втором месте после рака эндометрия среди онкологических заболеваний половых органов и третий по причине смерти от рака среди женщин. Неоспоримое и признанное широко в мире преимущество в диагностике рака шейки матки остается за позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ/КТ) с радиофармпрепаратом (РФП)¹⁸F-ФДГ. Чувствительность ПЭТ/КТ, по данным многоцентровых исследований, варьирует в пределах 83–100 %, специфичность – 89–100 %. [6].

Цель исследования: Изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-ФДГ при раке шейки матки, обобщить накопленный опыт в диагностике рака шейки матки в Казахстане ПЭТ/КТ исследованием.

Материал и методы:

Исследование выполнялось на совмещенном позитронно-эмиссионном и компьютерном томографе GeminiGXL 16-NM фирмы Philips (Голландия) с применением радиофармпрепарата ¹⁸F-дезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ).

Результаты и обсуждение

За период с 2010 по 2013гг., проанализировано ПЭТ/КТ исследований 73 пациенток с направительным диагнозом рак шейки матки. Наибольшее количество пациентов в возрастной группе 41-50лет – 24пациентки (32,9%) и в группе 51-60лет – 20 пациенток (27,4%); наименьшая численность в возрастной группе 71-80лет – 4 пациентки (5,5%). В связи с чем можно сделать заключение, что группа больных в возрасте 41-60 лет составляет группу риска.

По результатам нашего исследования на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выявлено отсутствие рецидива и метастазов – у 39 пациентов (53,4%), что обусловлено тем, что рак шейки матки является визуальной локализацией, и соответственно большинство наших пациентов были с начальными стадиями заболевания (I-II стадии). В 34 случаях (46,6%) выявлены метастазы и рецидивы, из них по стадиям пациенты распределились таким образом: Ib - 4 чел. (11,8%), IIa - 8 чел. (25,2%), IIb - 17 чел. (50,0%), IIIa - 5 чел. (14,7%). Примерно у одной трети пациентов с поздними стадиями развивается рецидив или прогрессия рака шейки матки, которая, как правило, происходит в течение первых 2 лет после завершения первичного лечения. Вероятность рецидива зависит от стадии опухоли, гистологического исследования, и статуса лимфатических узлов на момент первоначального диагноза, а также от эффективности проведенного лечения. Использование ПЭТ / КТ с ¹⁸F-ФДГ для наблюдения за пациентами с поздними стадиями рака шейки матки помогает выявлять рецидив заболевания, независимо от клинических симптомов.

Таким образом ПЭТ/КТ диагностика определяет степень заболевания на момент постановки диагноза. Это помогает выборетерапии, таких как операции, лучевой терапии, химиотерапии или их комбинации. ПЭТ/КТ дает возможность дать оценку ответа опухоли на проведенное хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое лечение. ПЭТ/КТ диагностика предотвращает ненужные финансовые затраты на лечение.

РАЗДЕЛЕНИЕ ЛЮТЕЦИЯ-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ ОТ МАКРОКОЛИЧЕСТВ ИТТЕРБИЯ ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИЕЙ

Усаров З.О., Ахмедов Ж., Шеров О., Рустамов Н., Абдукаюмов А.М. Рихсиев А.З.

ГП «РАДИОПРЕПАРАТ» ИЯФ АН РУз, Ташкент, E-mail zafar.usarov@yandex.ru

Проблема разделения радионуклидов ^{177}Lu и иттербия связана с необходимостью получения чистых радионуклидов ^{177}Lu с высокой удельной активностью. В настоящее время радиофармпрепараты, меченные радионуклидом ^{177}Lu высокой удельной активности используются в радиоиммунотерапии и являются препаратами нового поколения, которые представляют собой в большинстве случаев меченые антитела или пептиды. В этом случае реакции мечения, как правило, реализуется посредством бифункциональных хелатирующих агентов (БФХА), которые присоединяются к молекулам биологически активного соединения с одной стороны и, с другой стороны, имеют хелатирующие группировки, способные связывать катионы металлов. Концентрации биологически активных соединений в составе РФП крайне малы и составляют несколько микрограммов. Поэтому для получения высокого выхода в реакции мечения исходные растворы радионуклидов в идеальном случае не должны содержать примесей других элементов и стабильных изотопов целевого радионуклида.

Радионуклид ^{177}Lu ($T_{1/2} = 6,734$ дня) можно получать двумя способами:

Облучением нейтронами ядерного реактора стартового материала, обогащённого по Lu-176 по ядерной реакции $^{176}\text{Lu} \xrightarrow{n,\gamma} ^{177}\text{Lu}$;

Облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего Yb обогащенного по Yb-176 по ядерной реакции $^{176}\text{Yb} \xrightarrow{n,\gamma} ^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Lu}$

Одним из основных недостатков первого способа является значение удельной активности ^{177}Lu , существенно меньшей теоретического пропорционально плотности потока тепловых нейтронов. Кроме этого, образование «вредного» долгоживущего радионуклида $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 160$ сут) неизбежно, доля (по активности) которого в ^{177}Lu может достигать 0,01%. Для эффективной реализации этой схемы необходим высокообогащенный ^{176}Lu и ядерный реактор высокой плотности потока нейтронов.

При реализации второй схемы для нейтронного потока любой интенсивности получается ^{177}Lu с удельной активностью близко к теоретической удельной активности. [1]. Для реализации этой схемы необходим обогащенный иттербий и экспрессный метод разделения безносительных количеств лютеция-177 от материала мишени иттербия.

В настоящей работе приведены результаты экспериментов по разделению безносительных количеств лютеция-177 от материала мишени иттербия ионообменным - хроматографическим методом. В качестве ионообменной смолы использовалось DOWEX 50x8, 200-400 mesh, в NH_4^+ форме, а в качестве комплексообразующего реагента использовали альфа - оксиоомаклянная кислота.

Элюирование радионуклидов проводилось при разных концентрациях (0,05-0,25 моль/л) и pH комплексообразователя в различных режимах - изократическом и градиентом. Оптимальный режим разделения наблюдался при градиентном элюировании и pH комплексообразователя - 4,0-5,0.

1. В.А. Тарасов, Е.Г. Романов, Р.А. Кузнецов. Сравнительный анализ схем реакторной наработки лютеция-177// Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 15, №4(5), 2013.

ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России



ФГУП | ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ПО ПРОЕКТИРОВАНИЮ И РАЗВИТИЮ
ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ФМБА РОССИИ

ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России



ООО «ДИАМЕД»



Межрегиональная общественная организация
«Общество ядерной медицины»



Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова
Химический факультет
Кафедра радиохимии

ПАРТНЕРЫ



АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

⁶⁸ Ga В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: ГЕНЕРАТОРЫ ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga, МЕТОДЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ЭЛЮАТА, СИНТЕЗА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РФП	43
BINDING OF Bi ³⁺ , Ac ³⁺ , Y ³⁺ , Lu ³⁺ , Pb ²⁺ and Cu ²⁺ BY AZACROWN LIGANDS IN AQUEOUS SOLUTIONS	21
BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL FACTORS INFLUENCING IMAGING USING AFFIBODY MOLECULES	59
INNOVATIVE DEVELOPMENTS IN THE RADIOPHARMACEUTICAL FIELD OF PRODUCTS, ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS FOR THE RPS AND RELATED EQUIPMENT	12
RADIOLABELLING AND MOLECULAR DESIGN OF TARGETING SCAFFOLD PROTEINS	13
RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS AND THERAPY. PERSONALIZED MEDICINE - THERANOSTICS WITH THE USAGE OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGIES	88
THE APPROACH TO DIRECT NUCLEOPHILIC SYNTHESIS OF ¹⁸ F-FLUORINATED AROMATIC AMINO ACIDS LABELLED IN ALPHA FLUOROMETHYL GROUP	112
АЗОЛИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ, МЕЧЕННЫЕ ФТОРОМ-18, - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТОДОМ ПЭТ	103
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ В ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ	109
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЗАХСТАНЕ	122
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	68
ВАЛИДАЦИЯ ПЭТ-ЦЕНТРА И ПРИМЕНЕНИЕ GMP В РАДИОФАРМАЦЕВТИКЕ	104
ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА СТАБИЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА (III) IN VIVO НА ТКАНЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ⁶⁸ Ga-ЦИТРАТ	64
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ПРОБЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ-ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА	75
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАДИОДИОНУКЛИДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ¹²³ I-ИЗОТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР, СОВМЕЩЕННОГО С РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ	97

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc -МИБИ И ^{199}Tl -ХЛОРИДОМ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ	90
ДОЗЫ И РИСКИ ОБЛУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ПРИ РАДИОНУКЛИДНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	98
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ- ^{99m}Tc ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ	63
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ- ^{99m}Tc ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.....	87
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПЭТ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ^{68}Ga -ОКСАБИФОР И ^{18}F -NaF	79
ДОСТАВКА ПОЛИПЛЕКСАМИ В КЛЕТКИ МЕЛАНОМЫ ГЕНА НАТРИЙ-ИОДНОГО СИМПОРТЕРА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ РАДИОИЗОТОПОВ ЙОДА ИЛИ АСТАТА С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ	60
ЗАДАЧИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ	76
ИЗГОТОВЛЕНИЕ, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ^{18}F -NaF	124
ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН-АЛЛИЛАМИН С ReO_4^- И $^{99m}\text{TcO}_4^-$	36
ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ РФП И СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ АППАРАТУРЫ.....	12
ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ПРАВОВАЯ ОХРАНА.....	107
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЬНЫХ НАНОТРАНСПОРТЕРОВ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЭМИТТЕРА ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ – ИНДИЯ-111 В ЯДРА РАКОВЫХ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ.....	72
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТУМОРОТРОПНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	91
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЭМИТТЕРА ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ ^{67}Ga , ДОСТАВЛЯЕМОГО МНТ В ЯДРА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, НА МОДЕЛЯХ IN VITRO И IN VIVO.....	77

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ^{68}Ga С ПЕПТИДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ RGD-АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ	32
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА, МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ.	71
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЧЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ «РЕОКСИНД, ^{111}In » IN VITRO И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ IN VIVO	82
МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ ГЕНЕРАТОР РУБИДИЯ-82	17
МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РФП	65
МЕЧЕННЫЕ ФТОРОМ-18 ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАЛЬДЕГИДЫ, НОВЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДЛЯ СИНТЕЗА ПЭТ РАДИОТРЕЙСЕРОВ КЛАССА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ	47
МОДЕРНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИОДА-131 В АО «ГНЦ НИИАР»	42
МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ^{177}Lu БЕЗ НОСИТЕЛЯ ИЗ ОБЛУЧЕННОГО ^{176}Yb	20
МОДУЛЬНЫЕ НАНОТРАНСПОРТЕРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ РАДИОНУКЛИДОВ, ИСПУСКАЮЩИХ ЧАСТИЦЫ С КОРОТКИМ ПРОБЕГОМ	14
МОДУЛЬ СИНТЕЗА ПРЕПАРАТОВ, МЕЧЕННЫХ ^{68}Ga	25
НЕКОТОРЫЕ ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОИЗВОДСТВА РФП С ЙОДОМ-123 В ФИЛИАЛЕ «ЗАВОД «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»	94
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ $^{[18\text{F}]}$ ФЛЮМАЗЕНИЛА, РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОЗГА МЕТОДОМ ПЭТ	30
НОВЫЙ АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА $^{[18\text{F}]}$ ФЛЮМАЗЕНИЛА, ПЭТ РАДИОЛИГАНДА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	34
НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИЯ-223 В 0.9% NaCl РАСТВОРАХ ДЛЯ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	45
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ АКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДОВ И ПАРАМЕТРОВ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ И ПРИМЕНЕНИИ РФП	66
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ	95
ОБОРУДОВАНИЕ AGILENT ДЛЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	106
ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОСЛЕ МЕСТНОГО ВНУТРИОПУХОЛЕВОГО ВВЕДЕНИЯ ИНДИЯ-111, ПРИСОЕДИНЕННОГО	

К МОДУЛЬНЫМ НАНОТРАНСПОРТЕРАМ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЭМИТТЕРОВ ЭЛЕКТРОНОВ ОЖЕ.....	85
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОЛИЗА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ТАЛЛИЕВЫХ МИШЕНЕЙ	118
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ЛАЛ-ТЕСТ.....	74
ОПТИМИЗАЦИЯ СТАДИИ СНЯТИЯ ЗАЩИТЫ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП В АСИММЕТРИЧЕСКОМ НУКЛЕОФИЛЬНОМ СИНТЕЗЕ 6- ^[18F] -L-FDOPA.....	52
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМСУБСТАНЦИИ «НАТРИЯ ПЕРРЕНАТ, ¹⁸⁸ Re, ЭКСТРАКЦИОННЫЙ» ДЛЯ СЕРИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА.....	105
ОПЫТ ОТРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, ¹⁸ F, РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ» В ФГУП РЯЦ-ВНИИТФ Г. СНЕЖИНСК 108	
ОПЫТ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ РАДИОХИМИКОВ (РАДИОФАРМАЦЕВТОВ) В ИМЧ РАН И ИНСТИТУТЕ ХИМИИ СПбГУ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	111
ОПЫТ СОЗДАНИЯ ЦЕНТРА ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	120
ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ЦИКЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	31
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ ОРГАНИЗАЦИЙ КАЛУЖСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА В ОБЛАСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИКИ ...	35
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В АО “ГНЦ НИИАР”	33
ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ, СОВМЕЩЕННАЯ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»	126
ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХЕЛАТОРОВ РАДИОНУКЛИДОВ НА ОСНОВЕ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	19
ПОЛУЧЕНИЕ ЛЮТЕЦИЯ-177 ОБЛУЧЕНИЕМ ИЗОТОПНО-ОБОГАЩЕННОГО ИТТЕРБИЯ-176	41
ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА « ¹⁸⁸ Re-SSS/ЛИПИДОЛ» ДЛЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ.....	51
ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С ²¹² Pb НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА 4D5.....	18

ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРА НАТРИЯ ПЕРРЕНАТА, ^{188}Re ВЫСОКОЙ ОБЪЕМНОЙ АКТИВНОСТИ	55
ПОТРЕБНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	84
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЯМР ^1H , ^{13}C И ^{31}P И МЕТОДА ТСХ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ Ga^{3+} ОРГАНИЧЕСКИМИ ФОСФОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ.....	54
ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРАВИЛ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ	114
ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ	96
ПРОИЗВОДСТВО Sr-89 В ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРАХ АО «ГНЦ НИИАР»	39
ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ $^{18}\text{F-FDG}$ МЕТОДОМ ПЭТ/КТ В КАЗАХСТАНЕ	121
ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В ФИЛИАЛЕ АО «НИФХИ ИМ. Л.Я. КАРПОВА»	37
ПРОИЗВОДСТВО РЕАКТОРНЫХ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В АО «ГНЦ НИИАР».....	16
РАДИОИЗОТОПНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ ПРОИЗВОДСТВА АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» для ДИАГНОСТИКИ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ...24	
РАДИОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ЗАВОДА «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ»	67
РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА – ТЕРАНОСТИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ.....	88
РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ	99
РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ И ИЗГОТОВЛЯЕМЫЕ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	119
РАЗВИТИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	70
РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ ПРЯМОГО ПОЛУЧЕНИЯ ТЕХНЕЦИЯ- $^{99\text{m}}$ НА ЦИКЛОТРОНЕ C18 В ЕРЕВАНСКОМ ФИЗИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ	102
РАЗДЕЛЕНИЕ ЛЮТЕЦИЯ-177 БЕЗ НОСИТЕЛЯ ОТ МАКРОКОЛИЧЕСТВ ИТТЕРБИЯ ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИЕЙ	127
РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ МОДУЛЕЙ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИЗОТОПОВ F-18 И C-11	115

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ РАДИОТЕРАПИИ	22
РАЗРАБОТКА ЛИОФИЛИЗАТА НА ОСНОВЕ НАНОКОЛЛОИДА γ - Al_2O_3 МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m	62
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МОНОСАХАРИДА МЕЧЕННОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m.....	50
РАЗРАБОТКА НОВОГО МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОГО АГЕНТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОЧАСТИЦ, СОДЕРЖАЩИХ БЕТА- ИЗЛУЧАТЕЛЬ	56
РАЗРАБОТКА НОВОГО ТОМСКОГО ГЕНЕРАТОРА ТЕХНЕЦИЯ-99m ПО РЕСУРСООБЪЕКТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ.....	46
РАЗРАБОТКА НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ РАКА КАК МЕМБРАННОЙ БОЛЕЗНИ.....	125
РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХРОМАТОГРАММ-СКАНЕРА ГАММА-СКАН 01А ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЙ РХЧ РФП НА ОСНОВЕ ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{123}I , ^{18}F	69
СИНТЕЗ ^{11}C -L-МЕТИОНИНА НА МОДУЛЕ СИНТЕЗА SYNTHRA MEL-PLUS- CO_2	101
СИНТЕЗ И АНАЛИЗ ЛИОФИЛИЗАТА И РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «РЕОКСИНД, ^{111}In »	44
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ^{99m}Tc	23
СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ, ПРОИЗВЕДЁННЫХ НА ПРЕДПРИЯТИИ ООО «ДИАМЕД» В 2012-2014 ГГ.....	81
СОЗДАНИЕ МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНОВОГО СОРБЕНТА	123
СОЗДАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА МОЛИБДЕНА-99 В АО «ГНЦ НИИАР»	38
СОЗДАНИЕ РАДИОАКТИВНОЙ МЕТКИ НА НАНОЧАСТИЦАХ С ПОМОЩЬЮ ЯДЕРНО-ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.....	49
СОПОЛИМЕРЫ КЛАССА N-ВИНИЛАМИДОВ, МЕЧЕННЫЕ ГАЛЛИЕМ-68, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	29
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА «НАНОКОЛЛОИДА ^{99m}Tc - Al_2O_3 »И ФИТАТНОГО КОЛЛОИДА, МЕЧЕННОГО ^{99m}Tc , В ДИАГНОСТИКЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ.....	89
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РФП «ОКСАБИГАЛ, ^{68}Ga » В КРОВИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	86

ТЕСТИРОВАНИЕ ЦИКЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{68}Ga	27
ТЕХНОЛОГИЯ СИНТЕЗА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА, МЕЧЕННОГО ЙОДОМ-124, ДЛЯ ПЭТ-ДИАГНОСТИКИ HER2-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ	73
ТРАНС-1,2-ДИАМИНОЦИКЛОГЕКСАН-N,N,N',N'-ТЕТРАУКСУСНАЯ КИСЛОТА (ДЦТА) КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ КОНТРАСТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МРТ И ГАММА- ЭМИССИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСОВ С MN (ЦИКЛОМАНГА) И ^{99m}Tc (ЦИКЛОТЕХА).....	92
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТОПА ^{90}Y МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ЭКСТРАКЦИОННОМ ЦЕНТРОБЕЖНОМ ГЕНЕРАТОРЕ.....	53
ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА РАДИОКОНЪЮГАТА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО МОДУЛЬНОГО НАНОТРАНСПОРТЕРА, СОДЕРЖАЩЕГО АЛЬФА-МЕЛАНОЦИТ-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДНОГО МОДУЛЯ	80
ФАРМАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА СТАДИИ ФАРМАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ..	58
ЦИКЛОТРОННЫЙ ЦЕНТР ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ ФГАОУ ВПО “УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА (УрФУ)”, г. ЕКАТЕРИНБУРГ.....	26
ЦИРКОНИЙ-89 – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ РАДИОНУКЛИД ДЛЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ	15
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАДИОКОНЪЮГАТА НА ОСНОВЕ МОДУЛЬНОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ КОНСТРУКЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛИГАНД – ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА	78
ЭТАЛОННЫЕ И КАЛИБРОВОЧНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ И КАЛИБРОВКИ ПРИБОРОВ И ОБОРУДОВАНИЯ	113
ЯДЕРНО-ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ N-ФЕНИЛХИНАЗОЛИНИЕВОЙ СТРУКТУРЫ, МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ	57



Единое решение для создания ПЭТ-центра



Проектирование



Строительство



Оснащение оборудованием



Валидация



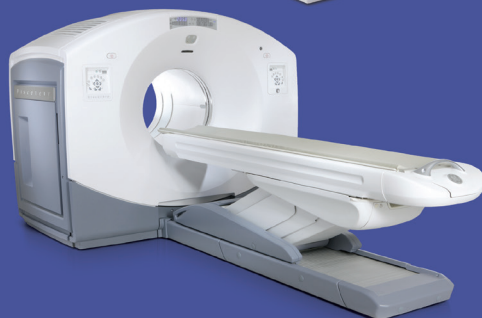
Многоэтапное
обучение персонала



Запуск ПЭТ-центра



Сервисная поддержка



Пример реализации ПЭТ-центра
с единым решением компании GE Healthcare

Название компании ООО «ФИЛИПС»

Адрес: Россия, ул. Сергея Макеева, дом 13, Москва, 123022

Тел.: +7 (495) 937-9300

Факс: +7 (495) 933-9300

E-mail: PHC.RUSSIA@PHILIPS.COM

[http:// http://www.philips.ru](http://http://www.philips.ru)

Информация о компании

Philips является одним из мировых лидеров по созданию и реализации клинических решений для диагностики патологий различной локализации и лечения различных заболеваний: от критических состояний до плановых оперативных вмешательств у всех категорий пациентов, а также оборудования для использования в домашних условиях.

Полный спектр решений от Philips включает:

- Клинические системы: ультразвуковые системы, системы мониторинга жизненно важных показателей, наркозно-дыхательное оборудование;
- Системы визуализации: позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, рентгенография;
- ИТ-решения в здравоохранении и телемониторинг;
- Оборудование для использования в домашних условиях: системы медицинского оповещения, домашние респираторные системы;
- Сервисное обслуживание;
- Консалтинг в сфере эффективного управления медицинскими учреждениями;
- Обучение;
- Финансовые решения.

Company Name PHILIPS

Address: 13 Sergeya Makeeva St., Moscow, Russia 123022

Tel.: +7 (495) 937-9300

Fax: +7 (495) 933-9300

E-mail: PHC.RUSSIA@PHILIPS.COM

[http:// http://www.philips.ru](http://http://www.philips.ru)

Information on the company

Philips is a world leader in development and implementation of diagnostic and treatment solutions of various pathologies: from acute conditions to planned operations, as well as home healthcare solutions.

The full range of Philips solutions includes:

- Clinical systems: ultrasound systems, patient monitoring, anaesthesia machines, ICU ventilators;
- Imaging systems: PET-CT, PET-MR, computed tomography, magnetic resonance, interventional X-ray, X-ray, mammography;
- Health care IT solutions, telemonitoring;
- Home healthcare solutions: medical alert systems, home respiratory systems;
- Customer service;
- Consulting;
- Education;
- Financial solutions.

A Siemens Biograph mCT PET scanner is shown from a front-three-quarter perspective. The machine is white with a large circular opening in the center. A patient's legs are visible inside the opening. The Siemens logo is at the top center. A small digital display is located above the opening. The background is a light blue with faint, overlapping text of various units and values, such as '1,74 мл/г/мин', '0,22 мл/г/мин', '54 570 Бк/мл', '1,38 мл/г/мин', '2,3 SUV_{пик}', '1,49 мл/г/мин', '0,57 мл/г/мин', '3,8 SUV_{пик}', '1,3 мл/г/мин', '72 700 Бк/мл', '2,3 SUV', '35 мл/г/мин', '15 300 Бк/мл', '500 Бк/мл', '3,3', '200 Бк/мл', '32 300 Бк/мл'.

SIEMENS

Biograph mCT

*Платформа Siemens, входящая в состав разработки, была представлена в продаже в США. В связи с разными медицинскими стандартами и требованиями законодательства в будущем нельзя гарантировать.

Точные и воспроизводимые результаты. Без всяких сомнений.

Новая система Biograph mCT: инновационный подход к количественному анализу.

www.siemens.com/mi, www.siemens.ru/healthcare

Компания «Сименс» создала средства воспроизводимого количественного анализа для молекулярной визуализации, которые позволят совершить настоящий прорыв в диагностике и терапии самых сложных заболеваний.

Обнаружение, характеристика и мониторинг мельчайших новообразований с воспроизводимыми результатами количественного анализа — это путь к сокращению расходов на лечение онкологических заболеваний. Теперь появилась возможность количественно оценивать абсолютный кровоток в миокарде, чтобы принимать более точные решения о терапии с минимальным риском для пациентов.

Кроме того, появилась потенциальная* возможность количественной оценки амилоидных отложений в головном мозге для диагностики деменции и замедления развития болезни.

Впервые количественный анализ в молекулярной визуализации гарантирует точные и воспроизводимые результаты. Результаты, на базе которых можно принимать уверенные решения.

Подтверждения для более обоснованных диагнозов и более точного планирования терапии. Исследование за исследованием. Скан за сканом. Без всяких сомнений.

Answers for life*.

*Ответы для жизни.

**БЕЗОПАСНОСТЬ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

info@amplituda.ru
www.amplituda.ru



Тел.: 8-495-777-1359 Факс:8-495-777-13-58

Москва, Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, 15

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

info@amplituda.ru
www.amplituda.ru



Одним из основных направлений деятельности компании является разработка, изготовление и поставка высокотехнологического диагностического и вспомогательного оборудования медицинского назначения для радиоизотопной диагностики и терапии. Благодаря тесному сотрудничеству с ведущими отечественными специалистами в области ядерной медицины, выпускаемое оборудование постоянно модернизируется, ведется ряд новых разработок, постоянно совершенствуется методическая база.

ООО «НТЦ Амплитуда» решает широкий спектр инженерно-технических задач в области ядерной медицины, в том числе проектирование, строительство и комплексное оснащение отделений радионуклидной диагностики и терапии, изотопной диагностики и ПЭТ-цетров, отделений лучевой диагностики и лучевой терапии. Благодаря накопленному опыту мы предлагаем нашим партнерам качественные и надежные решения.

С 2008 года на базе ООО «НТЦ Амплитуда» работает Некоммерческая организация Негосударственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Учебный центр Амплитуда», организующая курсы по направлениям «Радиационный контроль» и «Ядерная медицина», направленные на всестороннее обучение слушателей, как теоретическим основам дисциплин, так и практическим навыкам работы с оборудованием производства ООО «НТЦ Амплитуда».

Вы сделаете верное решение, остановив свой выбор на оборудовании и услугах, представляемых ООО «НТЦ Амплитуда».

Высокий профессионализм, внимательное отношение и индивидуальный подход к каждому клиенту – вот основные принципы нашей работы!

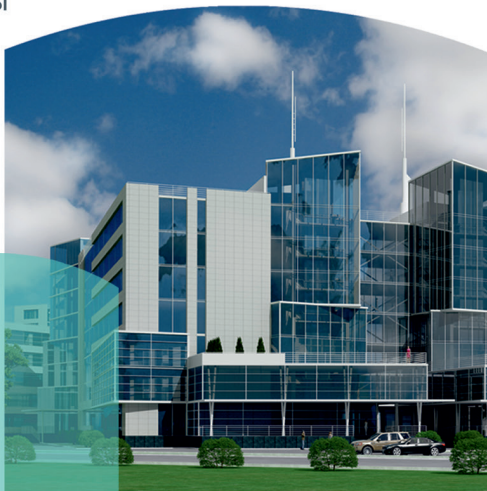
Тел.: 8-495-777-1359 Факс:8-495-777-13-58

Москва, Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, 15



ФГУП | ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ПО ПРОЕКТИРОВАНИЮ И РАЗВИТИЮ
ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ФМБА России

ПРОЕКТИРОВАНИЕ СТРОИТЕЛЬСТВО ПРОИЗВОДСТВО



ПРОЕКТИРОВАНИЕ И СТРОИТЕЛЬСТВО

ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России на сегодняшний день является одной из крупнейших строительных генподрядных организаций России в сфере ядерной медицины.

Одним из профильных направлений деятельности «Федерального центра» является проектирование предприятий по производству радиоизотопной продукции различной номенклатуры в соответствии с требованиями приказа Минпромторга России от 14.06.2013 №916.

Накопленный опыт реализуется в комплексной задаче создания Федерального высокотехнологического центра медицинской радиологии в городе Димитровграде Ульяновской области. Медицинский центр рассчитан для проведения диагностики и лечения более 40 000 человек.

«Федеральный центр» имеет многолетний опыт работы в сфере проектирования, строительства и оснащения объектов ядерной медицины и все необходимые лицензии, сертификаты, допуски СРО (в том числе с правом выполнения функций генерального подрядчика).

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Выпуск качественных и современных радиофармпрепаратов (РФП), отвечающих последним требованиям науки и техники – главная задача Завода «Медрадиопрепарат» филиала «Федерального центра». Использование РФП незаменимо в ранней и точной диагностике социально значимых заболеваний, лечении опухолей и метастаз, объективном документировании при планировании и контроле лечения.

Завод является крупнейшим в России производителем радиофармацевтической продукции. Уже более 40 лет поставляет на рынок России и ближнего зарубежья радиофармпрепараты и изделия медицинского назначения на основе радионуклидов ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{123}I , ^{89}Sr , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{188}Re .

«Федеральный центр» принимает на себя ответственность за качество выпускаемых РФП и гарантирует отсутствие риска, эффективность и безопасность при правильном использовании их в медицинском учреждении.

Основными потребителями продукции являются государственные учреждения, входящие в состав Минздрава России, ФМБА России, РАМН.

ООО «Интегралаб» – дочерняя фирма немецкой инженеринговой компании Интер-Медико ГмбХ, авторизованный дилер, представляющий на российском рынке оборудование европейских производителей:
ORA, IBA, Comecer S.P.A, raytest Isotopenmessgeraete GmbH, Lemer PAX, ABX GmbH

ПОСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ

- Циклотрон с энергией протонного пучка в диапазоне 10 – 30 МэВ
- Оборудование для синтеза, фасовки, контроля качества РФП и радиационной защиты
- Оборудование для подготовки и автоматизированного введения РФП пациенту и его обследования методами ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ

ПОСТАВКА РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ЗАПАСНЫХ ЧАСТЕЙ

- Исходные реагенты и расходные материалы для синтеза, фасовки и контроля качества РФП
- Запасные части и комплектующие к основному оборудованию ПЭТ-Центра

СЕРВИСНОЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ ОБОРУДОВАНИЯ ПЭТ-ЦЕНТРА

- Авторизация производителями на обслуживание клиентов Российского рынка
- Срочный выезд по требованию заказчика
- Наличие необходимых лицензий

ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА

- На месте и в европейских ПЭТ-Центрах



NEPTIS®

*По ту сторону ускорителя,
к самому сердцу радиохимии*

Является уникальным по своим характеристикам прибором, позволяющим производить самый широкий спектр радиофармпрепаратов для позитронно-эмиссионной томографии, меченных радионуклидом ^{18}F :

[^{18}F]FDG, [^{18}F]NaF, [^{18}F]FLT, [^{18}F]FMISO, [^{18}F]Acetate, [^{18}F]Choline, [^{18}F]FET, [^{18}F]FES, [^{18}F]MPPF, [^{18}F]SFB, [^{18}F]FDGal.



ИЗОТОП

ВСЕРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

ПРЕДПРИЯТИЕ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ»

Изотопная продукция медицинского назначения

ОАО «В/О «Изотоп» - официальный поставщик изотопной продукции Госкорпорации «Росатом» на российский рынок. Компания предлагает широкий спектр радиоизотопной продукции медицинского назначения, включая радиофармпрепараты, генераторы короткоживущих изотопов и наборы к ним, а также РИА-наборы, меченые соединения и др.

Продуктовая линейка ОАО «В/О «Изотоп»

Генераторы:

- Генераторы Tc-99m
- Генераторы Re-188
- Генераторы Ga-68

Наборы к генераторам и др.:

- Диагностические наборы
- РИА-наборы
- Меченные соединения

Радиофармпрепараты:

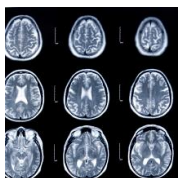
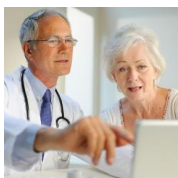
- Натрия йодид, I-131
- Натрия о-йодгиппурат, I-131
- Натрия йодид, I-131 в изотоническом растворе
- Самарий, Sm-153 Оксабифор
- Хлорид стронция, Sr-89
- Уреакапс, C-14

Приборы и оборудование

Мы предлагаем своим клиентам самый широкий спектр качественной продукции, используемой при работе с радиоактивными веществами: спецодежда и средства индивидуальной защиты, защитные боксы из нержавеющей стали и оргстекла, вытяжные радиохимические шкафы, сейфы, свинцовые блоки и многое другое.

Транспортная логистика

Крупнейший в России парк спецавтотранспорта позволяет ОАО «В/О «Изотоп» осуществлять регулярные и бесперебойные поставки радиоизотопной продукции в клиники по всей территории России.





**Ядерные и Медицинские
Технологии**



«Роник – Ядерные и Медицинские Технологии»

«Роник – Ядерные и Медицинские Технологии» оказывает своим клиентам содействие в решении комплексных технических задач и овладении самыми современными технологиями, предлагает широкий спектр оборудования и приборов для производства и работы с радионуклидами и радиофармпрепаратами, защитное оборудование, а также установки с использованием ускорителей заряженных частиц и источников ионизирующих излучений ведущих российских и европейских производителей:

- Оборудование для производства радионуклидов и радиофармпрепаратов;
- Ядерно-медицинские лаборатории и ПЭТ центры;
- Горячие и легкие камеры;
- Манипуляторные системы для работы с опасными, в том числе, радиоактивными веществами;
- Радиационные установки для стерилизации медицинского одноразового инструмента и обработки продуктов питания;
- Окна биологической защиты и рентгеновские защитные стекла;
- Дозиметрическое оборудование.

«Роник – Ядерные и Медицинские Технологии» предоставляет своим клиентам пакет услуг по проектированию помещений, монтажу, эксплуатации и обслуживанию поставляемого оборудования:

- Расчет и конструирование необходимых производственных помещений, включая радиационную защиту;
- Регулярное техническое обслуживание поставляемого оборудования;
- Специальные программы обучения персонала клиента.

«Роник – Ядерные и Медицинские Технологии» гарантирует высокое качество и надежность поставляемого оборудования и оказываемых услуг.

141985, Россия, Московская область, г. Дубна, ул. Московская, дом 2
тел./факс: +7 49621 6-72-80, тел.: +7 49621 4-67-79, +7 495 972-04-85
e-mail: ronikat@mail.ru; ronik@dubna.ru
www.ronik.ru



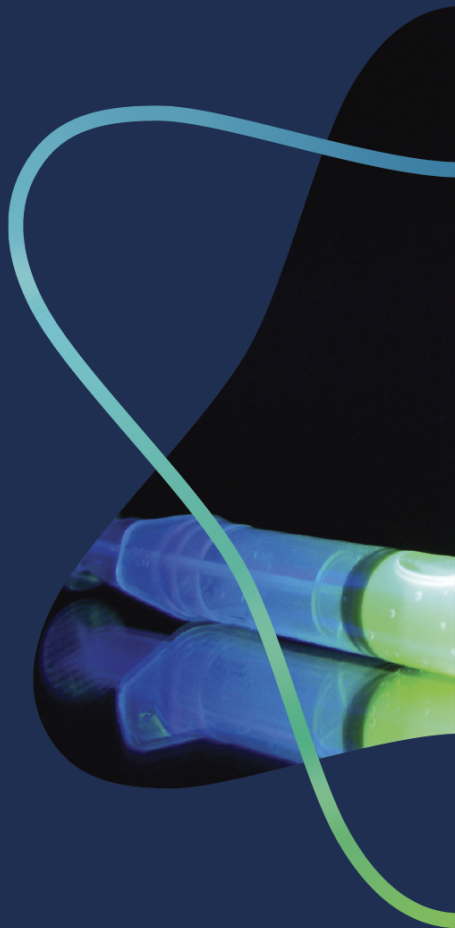
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ускоряя будущее

Производство медицинских изотопов и радиофармацевтических препаратов для диагностики и терапии заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых и онкологических

Создание объектов ядерной медицины (производственных и медицинских), включая проектные работы, инжиниринг, поставку оборудования и комплексное сопровождение ввода в эксплуатацию

Оказание медицинских услуг по ПЭТ диагностике



125367, Москва,
ул. Габричевского,
д. 5, корп. 1

+7 (495) 966-18-28
info@cdnm.ru

www.cdnm.ru

Комплексы позволяют проводить диагностические процедуры с использованием всей номенклатуры радиофармпрепаратов как отечественного производства, так и их импортных аналогов. Программное обеспечение полностью на русском языке.

Двухдетекторная ОФЭКТ-система

Поддерживаемые виды исследований:

- Планарные (динамические и статические)
- Режим ОФЭКТ (3D-реконструкция)
- Кардиоисследования с ЭКГ-синхронизацией
- Режим исследования всего тела
- Конструкция системы позволяет проводить исследования пациентам во всех требуемых положениях: лёжа на столе, сидя у детектора, в положении стоя.

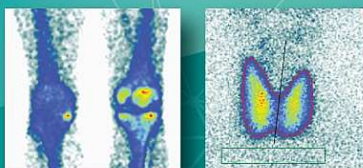
Оптимально подходит для проведения всех рутинных процедур: исследований скелета, щитовидной, паращитовидных и слюнных желез, печени, почек, пищевода и пр.

Возможно использование системы для контроля радиотерапевтических процедур.



Передвижная планарная гамма-камера

- Размер поля зрения детектора гамма-камеры \varnothing 25 см.
- Исследования в области эндокринологии, онкологии, остеологии и ортопедии. Возможно применение в детских ЛПУ, в ветеринарии и для доклинических исследований.
- Проведение качественных и количественных исследований внутренних органов малого размера в планарном режиме.
- Коллиматор плоско-параллельного типа обеспечивает получение высококачественных снимков органов щитовидной железы в масштабе 1:1.



Предприятие ЗАО «РИТВЕРЦ» специализируется на производстве и поставках радионуклидных источников для различных применений в науке, промышленности и медицине. Для нужд ядерной медицины в нашей номенклатуре есть продукция **собственного производства**:

- источники на **Na-22** для калибровки ПЭТ-КТ, с возможностью визуализации источника.
- карандашные маркерные источники на **Co-57** для применения в SPECT–томографии для выделения интересующих областей.
- источники типа **ОИДК: Cs-137, Ba-133, Co-57, Co-60** для калибровки и контроля стабильности показаний кюрименторов (дозкалибраторов).
- радионуклидные препараты широкой номенклатуры, включая препарат **I-124**, используемый для ПЭТ сканирования и фармацевтических исследований.

и **производства фирмы EZAG**:

- источники на **Ge-68** типов NEGL и VQC для калибровки ПЭТ производства GE Healthcare, Philips Healthcare, Siemens Medical Solutions.

Также предприятие оказывает **услуги по доставке** радиофармпрепаратов **спецтранспортом** по клиникам и медицинским центрам РФ.

Предприятие имеет лицензию РОСТЕХНАДЗОРА на производство и транспортировку радионуклидной продукции.





**Квадрупольные
масс-спектрометры**



**Опτικο-эмиссионные
спектрометры**



**Атомно-эмиссионные
спектрометры**



**Атомно-абсорбционные
спектрометры**

Ваши задачи – наши решения

Заполните заявку на сайте www.energolab-ae.com

Москва

+7-495-926-02-15

Красноярск

+7 (391) 274-65-56

post@energolab.com



Agilent Technologies

— Авторизованный дистрибьютор

На правах рекламы

ISBN 978-5-9906787-1-2



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
СПОНСОР

PHILIPS

Integralab

RITVERC™
isotope products

SIEMENS



ЦЕНТР РАЗВИТИЯ
ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ



ИЗОТОП
ВЕЩЕСТВЕННОЕ ОБЕЗЖИВЛЕНИЕ

ПРЕДПРИЯТИЕ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ»

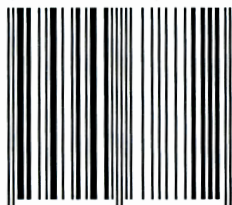
НТЦ
АМПЛИТУДА



ЯДЕРНЫЕ и МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ



ISBN 978-5-9906787-1-2



9 785990 678712

